生命科学名著

第3版

〔美〕L.H.奥佩 著
高天祥 高天礼 译

心脏生理学

……从细胞到循环



科学出版社

R-0531.0101

● 责任编辑：马学海 乐俊河

● 封面设计：槐寿明



ISBN 7-03-008442-X/R · 531
定 价：65.00 元

心 脏 生 理 学

从细胞到循环

〔美〕L. H. 奥佩　著
高天祥　高天礼　译

科 学 出 版 社

2001

内 容 简 介

本书原作是一部名著，其第一版曾被誉为心脏生理学的里程碑。此为第三版，增加了新篇章，介绍了新进展。全书分6部分共20章，第一部分介绍了心血管系统的基本概念、血液循环的调节、控制以及心脏的超微结构；第二部分从分子水平讲述了离子通道、离子泵等的结构与功能，结合起搏点、传导系统的特性，增加了心电图的内容；第三部分系统介绍了钙在兴奋－收缩偶联、心肌收缩与舒张过程中的关键作用，引入了许多新进展；第四篇从器官水平论述心脏供氧、代谢和做功特点并从分子水平分析心肌肥大的形成；第五部分系统介绍了循环生理学的内容；最后一部分讲述了病理生理学内容，包括心肌缺血、心肌梗死、缺血再灌、心律失常等，通过这些章节将基础心脏生理学与临床实践联系起来。

本书内容丰富、要点突出，特别是设计精良的300多幅插图，更使其别具特色。可供心脏生理、病理、药理及分子生物学领域的在校师生、临床医师以及科研人员参考。

This is a translation of
The Heart Physiology, from Cell to Circulation, Third Edition
Lionel H. Opie, MD, DPhil

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins Inc., U.S.A.

＊声明：本书提供一些药物使用的明确指示、不良反应、剂量和给药时间等，但这些都有可能发生变化。强烈建议读者仔细阅读药品包装上由其制造商提供的数据和治疗说明。

图字：01－1999－2646

图书在版编目（CIP）数据

心脏生理学：从细胞到循环/〔美〕奥佩（Opie，L.H.）著；高天祥，高天礼译．-北京：科学出版社，2001.9
ISBN 7-03-008442-X

Ⅰ．心…　Ⅱ．①奥…　②高…　③高…　Ⅲ．心脏-人体生理学
Ⅳ．R331.3

中国版本图书馆CIP数据核字（2000）第06468号

科学出版社 出版
北京东黄城根北街16号
邮政编码：100717
http://www.sciencep.com
双青印刷厂 印刷

科学出版社发行　各地新华书店经销
＊
2001年9月第 一 版　开本：787×1092 1/16
2001年9月第一次印刷　印张：32 1/4　插页：2
印数：1—3 000　字数：734 000

定价：65.00元

（如有印装质量问题，我社负责调换〈环伟〉）

Eugene Braunwald　序

尽管20世纪心脏病学有惊人的进展，但在工业化国家心血管疾病仍然发病率很高，并且是最常见的死亡原因。然而我们有充分理由持乐观态度，对心血管诊断和治疗的研究从来没有如此活跃和富有成果，这种情况把我们带到临床心脏病学巨大宝库的门槛。心血管研究越来越需要以基础研究的进展为根据。在过去的50年里，被称为“生物医学科学皇后”的生理学为心血管医学的临床进展提供了重要的理论根据。近年来，细胞与分子生物学在心血管医学中的应用已经越来越明显。被大家企盼的Opie教授的专著《心脏生理学》第三版的问世，对心血管病的研究提供了广泛而恰当的基础。

这部优秀的书是一部既简明又综合的心血管科学著作。它所展示的内容在可读性和易理解性方面都是很突出的。大量重要信息对我们理解心血管系统及其组成部分是如何工作和失灵的是非常重要的。Opie教授具有一种独特的本领，他能把现代心血管科学解释得通俗易懂而又不致使复杂问题过分简单化。

尽管这部精心撰写的第三版是建立在前两版的实力基础上，但本书经过了彻底修订并且改写了大部分内容。这部著作的现时性就像上一期月刊一样新鲜。书中精致的解释性插图，特别是带有“Opie 1998”标记的甚至比第二版还要精美，使得即使是最难的概念也变得容易理解。

集体合写的专著往往前后脱节、材料重复甚至互相矛盾。在时兴这种合作出版物的年代，拥有一部由一位权威的、受尊敬的作者以其正确无误的语言撰写的专著确实令人赏心悦目。而本书就是这样一部著作。

这部辉煌的、迄今最精美的新版《心脏生理学：从细胞到循环》，对心血管科学领域的学生和教师来说是颇有价值和吸引力的，同时对于那些好学的心血管内科和外科的临床工作者来说，他们希望除了实习指南外，还可以通过本书了解心血管病及其治疗的细胞和生理学基础知识。

Eugene Braunwald, MD
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Arnold M. Katz 序

科学知识的爆炸性增长使得由单个作者完成的心脏病教科书越来越少见。一方面分子生物学和信号转导的许多进展对于了解心脏病理学变得至关重要；另一方面，与临床有关的这些基本概念的确证性检验使得临床测试的目录单不断加长。而基础科学与临床经验间的相互作用常常产生与直觉相反的现象。关于疾病的某些概念曾一度认为是明确的，竟会成为错误的或至少是过于简单化，而心脏病患者的临床报告则往往使疾病的病理生理学机制变得模糊不清。例如，心力衰竭的病人所患的不仅仅是心脏衰弱，因为实际上变力性治疗的每一次临床试用都是负的结果；而越来越多的证据提示，削弱衰竭心脏的一些药物却能延长存活并改善症状。我们现在知道心脏梗塞最初并不是心脏的毛病，而是血管病所造成的后果，也就是说心脏乃是冠脉血管阻塞的受害者。但是在临床实践用来阻止心脏猝死的那些药物已被证明它们改变异常离子通道功能的作用常常是致心律失常的而不是抗心律失常的。

为什么我们将基础科学应用于临床心脏病学的许多企图常常事与愿违呢，究其原因是多方面的。变力性药物在改善心力衰竭后果方面之所以失败反映了一个事实，即衰竭的心脏的损伤过程是进行性的，因而在造成细胞死亡方面起主要作用的可能是能量的匮乏。冠状动脉阻塞以后，限制心肌梗塞区大小一般说是不可能的，除非缺血区的血流能够恢复。使用减少非致死性异位节律的药物来防止致死性心律失常的努力，一般会使病情恶化，因为这些药物压制心脏某处的传导，反而诱发致死性心律失常。

这些和其他一些失误并不反映临床观察或基础“事实”的缺陷，究其原因是由于在基础机制和疾病之间的因果联系一般比直观感受更为复杂。这也说明我们对于病理生理学的理解方面还存在许多空白。而且那种认为我们知道得越多越能有效地处理心脏病患者的想法也是一种简单化观点。除了目前用于诊断和处理心脏病的使人眼花缭乱的技术之外，要想得到有关心脏病机制的真知灼见还需要经常从文献中汲取信息，而这是不容易的。此外，为了满足心脏病患者提出的要求，我们应当对基础学科知识加以鉴别、解释、综合，并把合乎实际的内容应用到每一种临床情况中去。这种工作可以由一个有见解的临床医生很好地在病房完成，而不是由一个委员会在会议厅内完成。

一部由有权威的单个作者完成的教科书使得基础科学与临床心脏病学的综合变得容易化，使心脏病学这两大方面顺理成章地结合起来。Lionel Opie 的著作恰好满足这种需要，30 多年以来他对于临床心脏病学的有关机制贡献了独到的见解。他的《心脏生理学：从细胞到循环》第三版的问世，证明 Opie 教授广博而专门的心脏病学知识，他综合基础科学与临床医学的本领，同时也证明了他清晰流畅的写作能力。

Arnold M. Katz, MD, DMed (Hon.)
Professor of Medicine
The University of Connecticut

前　言

我必须坦率地承认，倘若我事先知道撰写这部书需要付出的劳动量，我甚至没有足够的勇气去开始它。

Mrs Beaton《家务管理》
London, Ward, Lock & Co, 1820

由于本书前几版受到公众的欢迎，鼓励了作者不吝惜劳动和花费，在机遇和能力许可的条件下尽可能使本版更加完善。在国内和国外，知识进步如此迅速，发明创造如此众多，因此本版甚至可看作是一部新作，而不是又一次重印。由于这种原因，对于本书中那些较重要的修订简要加以列举，可能是读者所期待的事情。

William Withering（毛地黄发现者）
《植物学》，第三版
London：Calldel and Davies, 1801

如同 Withering 在大约 200 年前所说的一样，我也为不能紧跟知识与发明的迅速进展而不得安宁。为了把心脏研究的变化介绍给同学和同仁们，在此第三版中作了如下 7 个方面的重要修改。

1. 本书的副标题从第二版的“生理与代谢”改变为“从细胞到循环”。这是为了强调本书通过加强血管生物学内容把细胞生物学与健康和疾病的循环控制联系起来。
2. 第一部分是关于基础心血管生理学的新引论，专门为满足医学生和生化及分子生物学研究生的需要撰写的。他们需要心血管生理学方面流畅易懂的工作知识。对于那些正在培训的心脏病学工作者，本部分三章可略而不读。
3. 增加的新材料使本书对学生更加实际可用。新内容包括心电图一章、外周循环的细节，并着重强调了离子通道的分子生物学、心血管的生长以及再塑造。
4. 关于血压与外周循环一章也是新增添的。
5. 每章末附有思考题。第一组题是为大学生用的，第二组题是供心脏病学培训生用的。
6. 增添了许多新插图，其中包括收缩机制的两色插图共 4 页。在总计 315 幅插图中，54%是新的，其中 40%重新绘制，14%重大修改。拥有新插图较多的篇章为引论（89%）；通道、泵和交换剂章（67%），血管平滑肌章（69%）和血压章（93%）。
7. 关于参考文献，前后采取一致的做法，那就是在每章末提供给读者该章的全部主要的新文献。新文献增加数占总文献最多的当然首先是血管平滑肌与内皮（88%），其次为受体和信号转导（76%），血管功能与负荷居第三位（67%）。

然而万变不离其宗，本书的一贯宗旨是为广大范围的潜在读者，包括心脏病学界同仁、研究生以及高年级医学生，讲解和阐述心脏的功能。书中的全部线条插图是在Jeanne Walker先生帮助下精心制作的，为的是用简单的视看方法来学习或教授如此复杂的主题。因此预计本书将会对心脏病学和心脏生理学领域广大老师和学生们有吸引力，他们的最高标准是要对这个最活跃器官的生理机能有一个透彻的了解。

由于许多插图构成一部能够独立存在的图解式教科书，还由于书中对血液循环重新加以强调，本书应被看作是Arnold Katz《心脏生理学》一书的姊妹篇而不是竞争者。本版的书名《心脏生理学：从细胞到循环》也使本书成为以下一些巨著的天然小伙伴。这些著作有：Eugene Braunwald的经典作品《心脏病》第三版，Hurst的长篇巨著《心脏》第8版，以及后起之秀Topol的《心血管医学教程》。

Lionel H. Opie 1997

致 谢

在我的专业同仁当中，以下这些专家对本书慷慨地给予了建议和批评（疏漏之处特致歉意）。

Edward Carmeliet, MD, PhD
Professor
Laboratory of Physiology
Catholic University of Leuven
Leuven, Belgium

Kieran Clarke, PhD
Associate Director
British Heart Foundation
Molecular Cardiology Group
Department of Biochemistry
University of Oxford
Oxford, England

Patrick Commerford, MB ChB, FCP (SA)
Professor of Cardiology
University of Cape Town
Cape Town, South Africa

William F. Ganong, MD
Professor
Department of Physiology
University of California
San Francisco, California, U.S.A.

Gerd Heusch, MD, PhD, FESC
Professor and Director of the Department of Pathophysiology
Center for Internal Medicine
University of Essen
Essen, Germany

Gary D. Lopaschuk, PhD
Professor and Director
Cardiovascular Research Group
Heritage Medical Research Centre
University of Alberta
Edmonton, Alberta, Canada

Kathleen G. Morgan, PhD
Director
Boston Biomedical Research Institute
Associate Professor of Physiology in Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, U.S.A.

David Paterson, DPhil
University Laboratory of Physiology
Lecturer, University of Oxford
Fellow, Merton College
Oxford, England

Mark G. Perlroth, MD
Professor of Medicine
Stanford University Medical Center
Stanford, California, U.S.A.

J. Caspar Rüegg, MD, PhD
Professor of Physiology
University of Heidelberg
Heidelberg, Germany

Bernard Swynghedauw, MD, PhD
Director
INSERM Unit 127
Paris, France

Jutta Schaper, PhD
Professor
Max-Planck Institute
Bad Nauheim, Germany

我还要衷心感谢无与伦比的天才的医学插图设计者 Jeanne Walker，在记录和收集参考资料方面优于电脑的 Victor Claasen，还有最近参加我们小组并已贡献了她的出色技巧的 Sylvia Dennis。

使我感到非常荣幸的是能在牛津 Merton 学院完成这本专著。这是一座许多年前由 William Harvey 任院长的、历史悠久的学术研究机构。为了这次友好的邀请，我要感谢 Merton 学院的院长 Jessica Rawson 博士，感谢 David Paterson 博士和学院其他同仁们。

我相信，工作的结果实际上就是真理，它使我终生为之尽力，牺牲我的家庭幸福。

第一版导言节录

医学博士 Richard J. Bing，心脏代谢与生理学泰斗，南加州大学荣誉教授，1997年10月已87岁高龄，在重大的研究中仍然是积极的活动家。下文是他为本书第一版撰写的导言选录：

科学的进步如同生物的进化，是经过反复试验的曲折道路而发展起来。其中的失败虽然不久会被忘记，但它们会成为新进展的垫脚石。决定科学进步和失败的因素乃是人脑的分析能力、好奇心、批判能力、观察力和想像力。这些都是恒常起作用的因素，也就是人脑的素质，而这种素质是同人体身心的其他许多性质共同向前进化的。另一方面，还有一些可变因素也影响着自然科学的进步。这些可变因素包括一个时代的技术水平、人的精神以及科学家的性格。具备上述恒定因素，并且在那些可变因素的左右之下，人类的智慧力求在生物系统的复杂镶嵌体上发现一块块玉石。倘若天赋我们以智慧的闪光，就能够构思大自然镶嵌体的全貌。

现在对心脏生理和代谢的早期创业作一简单回顾恐怕不无必要，因为我们发现萦绕于先驱者们头脑中的那些理念和我们今天所想的是一致的，而且数量惊人的科学真理已经含在许多早期著作之中。从1870—1920年期间的大量重要工作已经由 Tigerstedt 于1923年出色地总结于他的《循环生理学》巨卷之中。Tigerstedt 是一位杰出的研究者，肾素的发现应归功于他。在这部卓越的著作中专辟一章论述“心脏活动的化学条件”。

Tigerstedt 的著作包含着丰富而宝贵的信息。举例来说，Langendorff 灌流法是美国巴尔的摩 Johns Hopkins 医学院的 Martin 和 Applegarth 于1890年首先报道的；而1895年 Langendorff 介绍他的灌流方法时竟对此毫无所知。特别引人入胜的是关于发现钙离子作用的故事。Ringer 在实验中最初用的是富含氧化钠的自来水，这对他有误导作用。当时他不知道自来水中不仅含有氧化钙，而且还有能拮抗钙的作用的氯化钾。一年以后，他发现加入氧化钙可使停搏的心脏恢复跳动。在1883年他得出结论认为，钙对维持心脏的收缩是绝对必要的。就这样，Ringer 确定了钙增强收缩力和延长收缩期的作用。而过量的钙可导致心脏挛缩并缩短收缩期。

本书有别于 Tigerstedt 早期著作的地方，是反映了近年来在物理化学、生物化学、分子生物学、电镜学、电生理学及心脏力学等方面的新进展。作者把这些基本学科有关心脏的知识综合为一卷书，有助于临床心脏病医生和医学生们学习和吸收，从这个意义来讲本书可说是一个里程碑。

目　录

第六部分　病理生理

第一部分

基础心血管生理学

心脏连同静脉与动脉以及所包含的血液，被认为是生命的起始者和创造者，是体内全部组成的源泉，是生命的基本原因。

William Harvey，1628
Marden，Merton College Oxford

心脏是火一样的器官。

Michael Ondaatje，
《英国病人》，1992

第 1 章

心血管概念引论

对体内的循环反应还缺乏了解是可能的，所以首先要从心肌本身的基本性质入手，进而探讨正常条件下作用于心血管的神经、化学和机械的机制是如何改变、保护和控制这些基本性质的。

E. H. Starling, 1920

从史前到哈维

人体内心脏的存在早已被希腊人所熟知，他们给予心脏的名称为 *kardia*，例如 cardiac（心脏的）、tachycardia（心动过速）以及 bradycardia（心动过缓）等。亚里士多德（Aristotle）认为心脏是灵魂的宝座，是人体的中心。罗马人把 *kardia* 修改为 *cor*，后者仍然被大家使用，诸如 cordial greetings（衷心祝贺）以及“cor pulmonale”（心肺）等便是证明。古老的条顿语单词 *herton* 也源自 *cor*，经中世纪英语 *heorte* 演变为“heart”。

被称为“实验生理学之父”的盖伦（Galen, 200AD）就知道心脏是推动血液运动的器官。他发现动脉包含着血液而不是空气。但是他认为，心脏的左右侧之间存在着小孔，并且在肺中借助于血液和气的混合形成一种“活力精气”（vital spirit)。正是由于 Galen 的权威性，他的关于血液循环的观点变成了教条。解剖学家 Vesalius（1514—1564）以其细心的解剖学研究驱散了 Galen 的迷雾。当年他在意大利的 Padua 工作，清楚地证明在心脏的左右之间（即室中隔）不存在小孔。

左心和右心循环是分离的，这一关键性观点是由 Servetus（1511—1553）提出来的（图 1-1)。

心脏左右心腔的联通并不经过室中隔部分；血液通过的是一条奇妙的路径，它从右心流过一条弯路到达肺脏并变成红色；在心脏舒张的瞬间流入心脏的左腔。

Servetus 把这一光辉的篇章藏在他一部神学著作中，在此书中他批评了基督教的“三位一体”教义，因此得罪了日内瓦加尔文教派（Calvinist）统治者，被判以火刑处死。到 1571 年，意大利博物学家 Cesalpino 描述了瓣膜的功能：

在血管的开口处有特殊的膜结构阻止血流回流，因此血流从腔静脉通过心脏和两肺进入主动脉而不断流动。

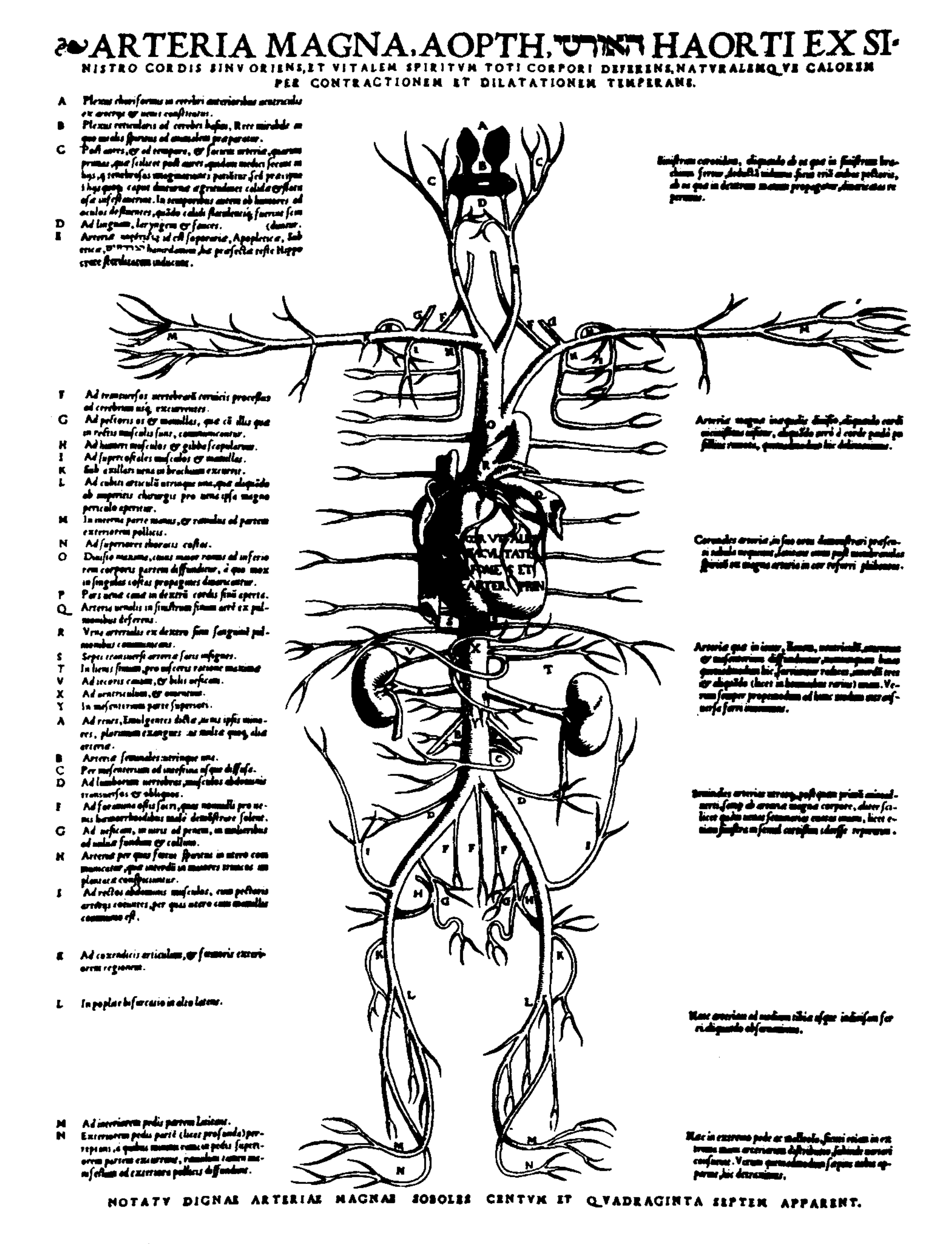


图 1-1　心脏位于循环的中央。Vesalius（1514—1564）在其著作 *Tabuloe Anatomica* 中绘制的解剖图。

关于血液循环的近代概念的基础是由哈维（Harvey 1578—1657）奠定的，他推论认为血液循环是由心脏的泵血功能造成的。1628 年他的《动物心脏与血液运动的解剖学论文集》一书问世，在心脏学历史上此书可能是一部最重要的专著。Harvey 生于英国，就读于 Padua 大学，然后回到伦敦 St. Bartholomew 医院工作，他一定已经受到 Vesalius 关于循环的精彩图画的影响（图 1-1）。由此可见，我们关于心脏作为一个肌肉泵推动血液循环的认识应当归功 Harvey 及其先驱者们的贡献。他的许多概念为我们关

于循环基本现象的近代理解提供了基础（图 1-2）。

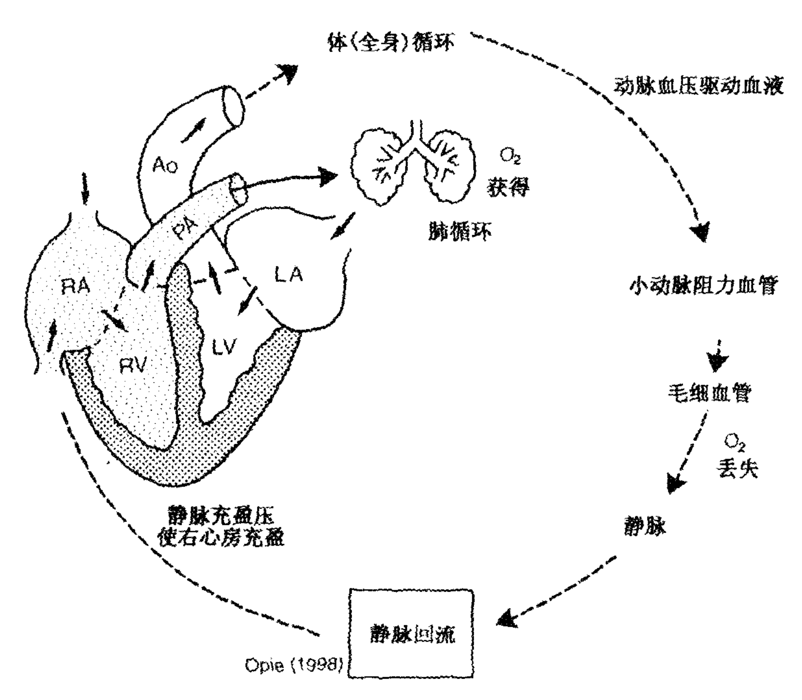


图 1-2 正常循环。 Harvey 于 1928 年写道：“这些就是血液循环通路真正组成部分……，血液从右心耳入右心室；从右心室经两肺入左心耳；然后进入左心室和主动脉；由此到达遍及全身的动脉，经过组织进入静脉，再由静脉返回心脏基地。” Harvey 当时用的“心耳”一词现已改成“心房”。RA，右心房；RV，右心室；PA，肺动脉；LA，左心房；LV，右心室；Ao，主动脉；O_2，氧；RA，RV 以 PA 中的点子代表脱氧血。

心脏的基础解剖

心脏的左侧

在肺中，由右侧心脏到达的血液与氧结合，然后流入左心房，左心房是一个薄壁肌肉室，不断地接受来自两肺的血。血液从左心房入厚壁的左心室。为了使血液充盈左心室，左房和左室间的瓣膜二尖瓣（僧帽瓣）应打开（图 1-3）。这种情况只发生于左心室的压力很低的时候，也就是心脏的舒张期。二尖瓣形状似由前大后小的两个尖瓣构成，像一顶主教的帽（miter）所以称为“僧帽瓣”（mitral valve）。每个尖瓣都是由柔韧的结缔组织鞘构成，它们的基部固定在二尖瓣环上。二尖瓣环也由结缔组织构成，包围着心房和心室间的开口。腱索是细的腱样结构，将两个尖瓣游离端与乳头肌连接起来。乳头肌乃是心室内壁的长条状肌性突起。当左室收缩时（收缩期），左室压力增加，迫使二尖瓣的两个尖瓣靠拢，使瓣膜关闭（图 1-4）。这样一来，就可以阻止左室的血液逆流入左房。在收缩期，乳头肌也收缩以拉紧腱索，于是二尖瓣紧闭并且不致压向心房腔。

左室的收缩不仅很快使二尖瓣关闭，还很快迫使主动脉瓣打开。主动脉瓣位于主动

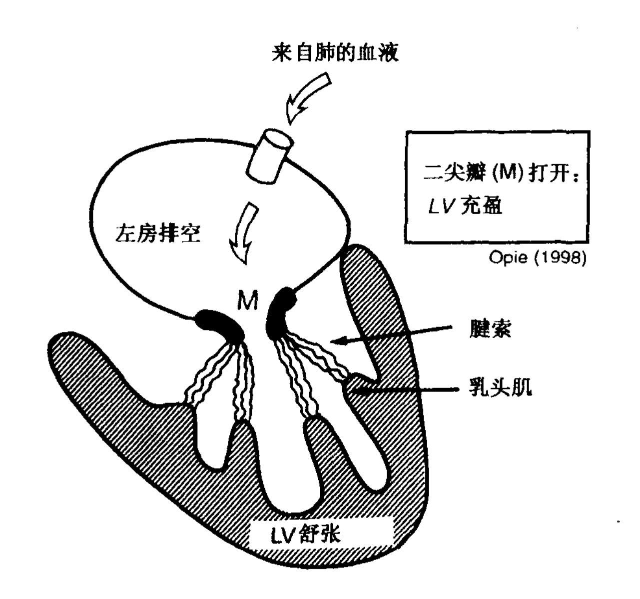


图 1-3 舒张期二尖瓣的作用（左室舒张期）。调节左房和左室间的血流。在舒张期二尖瓣打开，血液从左房流入左室。

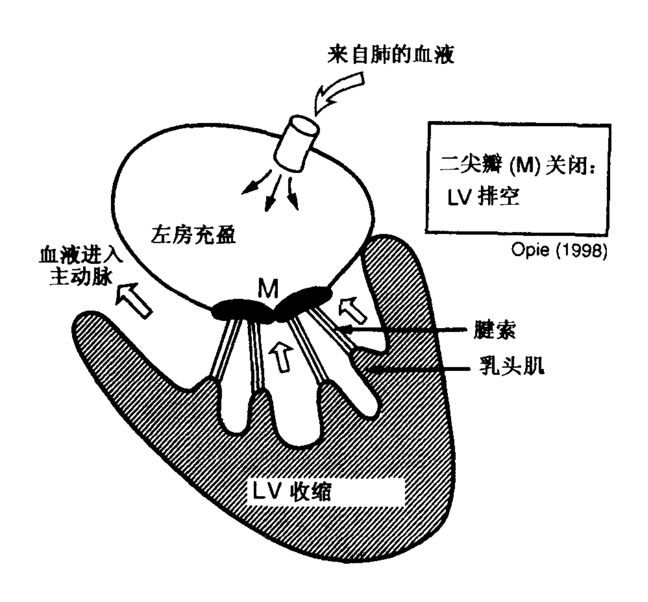


图 1-4 收缩期二尖瓣的作用（左室收缩期）。LV 收缩使 LV 压增加到高于左房压时二尖瓣关闭。腱索拉紧防止二尖瓣被推向左房。由于二尖瓣关闭和左室压力增加迫使血液流向主动脉。

脉基部，它的开放使血液从 LV 被推向主动脉（Ao，图 1-2）。血液由此出发通过循环到达身体各部分。

左室心肌纤维的透壁分布 左室壁的厚度约为右室的 3 倍，其中的心肌纤维按不同层次分布。内层和外层肌纤维从心尖到心底纵向排列；中层心肌纤维环形走向，交织层则呈交织型排列。心肌纤维的这种排列方式，其结果是当左室收缩时，不仅将血液挤

出心室，而且还向胸壁方向扭转，因此从体外可以感觉到心尖搏动。左室收缩的总效果可概括为此心室长度和直径的缩小。

心脏的右侧

收缩期从左室射出的血提供足够的力量驱动血液通过主动脉的分支，最后达到毛细血管，从此脱氧血通过静脉系统回到右心房（图 1-5）。右房如同左房，也是一个薄壁肌肉内室，它从循环系统的大静脉接受静脉回流血。进入右心房的两条大静脉即上腔静脉和下腔静脉，分别引流上肢、头部和下肢、腹部的血液。此外，右心房还接受冠状静脉窦的血液，这是引流心脏本身血液的主要静脉。

流入右房的血液随即进入右室，所经过的三尖瓣在右室舒张时是打开的，这时右室

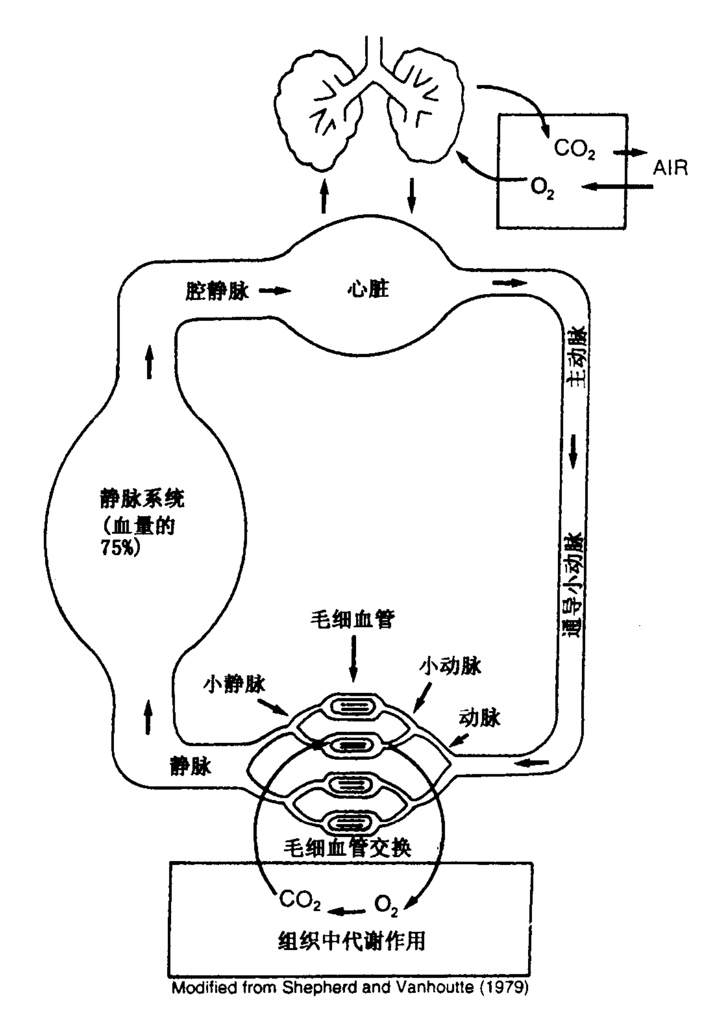


图 1-5　心脏运输氧的作用。图示心脏是如何将氧合血输送到外周循环的。注意毛细血管在加速氧体交换中的作用，并且将氧扩散到各种组织中，将组织代谢形成的CO_2收集起来。静脉既有收集机能又是存储系统。由于后者的缘故，又称之为容积静脉。根据 Shepherd and Vanhoutte (1979) 修改。

渐渐充盈。当右室收缩时三尖瓣关闭。(注意这一过程与二尖瓣的开闭以及左室舒缩的类似)。右室收缩的原理虽然与左室相似，但由于右室壁比较薄，它只能把血液驱送到两肺，而不是像左室那样要把血液驱送到全身。因此，右室收缩所产生的压力小于左室。右室的收缩使静脉血进入两肺血管网。然后在肺毛细血管中静脉血被氧合，返回到左房从而完成血液循环。

心包

心包是纤维样袋状结构，心脏位于其中。除了大血管进出的部位，心包几乎整个包裹着心脏。心包由两层构成：一层紧贴心脏的外表面，另一层与周围的肺以及其他组织接触。两层之间被少量滑润液隔开，使心脏在收缩和收缩运动时不会干扰周围的肺。正常时，心包并不影响心脏的机械活动，但心包患病时心脏的充盈会遭到损害。

心内膜

覆盖心脏内表面的心内膜，由于左室内壁许多乳头肌和不规则突起的存在，其表面积较大（图 1-3）。以前认为心内膜是惰性的，现在看来可能是代谢旺盛场所并且参与左室收缩的调节。例如，实验性除去心内膜会改变左室舒张期的状态。

传导系统

每次心脏搏动，由电脉动触发心房和心室收缩，此电脉冲自动产生于右心房内一群特化的细胞（图 1-6）。这些细胞被总称为窦房结，因为窦房结的位置靠近冠状窦，即心脏肌肉静脉血注入的地方。电脉冲从窦房结快速扩布到左、右心房，集中到房室结。在房室结，脉冲传播缓慢下来，然后在一束特殊传导束即 His 束中传导又加快。His 束有两个大的分支，左、右束支，电脉冲通过它们到达心室，触发心室收缩。每次心搏时

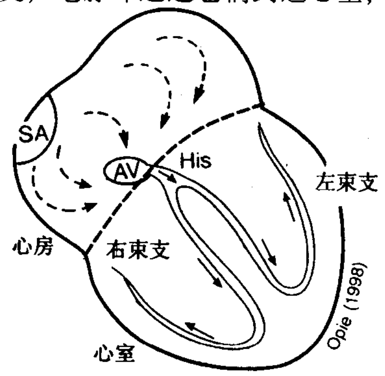


图 1-6　传导系统示意图。电脉冲起源于右心房内的窦房结（SA），脉冲从此传播到两个心房壁，然后集中在房室（AV）结，进而下传经His束及其左、右束支，最后到达心室肌。这是每次心搏时电脉冲必经之途径。

都要重复这一系列电学过程。

循环的解剖

存在着两个解剖学上分离的血管床或回路，通过血管床血液被推动着前进（图 1-2)。左室推动血液通过体循环，右室推动血液通过肺循环。在每种情况，连接心室到毛细血管的血管比起连接毛细血管到心房的血管，要承受较大的压力并具有较厚的管壁。前一类血管称为动脉，后一类称为静脉。在体循环，动脉运送氧合血从左室到毛细血管，静脉则运脱氧血从毛细血管到心脏。在肺循环，动脉据定义仍然是运送血从右室到肺毛细血管。由于从体循环静脉到达右心室的血液是脱氧的，因而肺动脉中的血也是脱氧的，而其他所有的动脉血都是氧合血。同样，血液离开肺毛细血管是通过肺静脉，到达心脏的血是氧合的，而其他所有静脉的血则都是脱氧的。

微循环　血液从左室喷射后进入主动脉，主动脉分支成为许多动脉，在到达毛细血管之前进一步分支成为更小的**微动脉**（图 1-5)。毛细血管是**交换血管**，在此部位微血管中氧合血变成脱氧血，这时氧离开红细胞扩散入组织。正是在微血管处中，营养物质如葡萄糖和脂肪酸（第 10 章）离开血液，供应体内组织能量的需要，而像二氧化碳和某些无用的代谢产物离开组织进入血液。因此毛细血管与体内所有组织和器官的代射是息息相关的。来自葡萄糖和脂肪酸的碳原子与氧相互作用生成二氧化碳和能量，代谢则包括所有这些过程。对毛细血管的重要性 Levick 作如下理解：

> 心脏和血管为了一个基本目的而存在：那就是向机体的细胞输送代谢基质。这种输送是跨过毛细管的薄壁进行的，就这样，毛细血管保证着心血管系统的最终功能（Levick, 1991)。

脱氧的静脉血离开毛细血管进入静脉，构成一个低血压、大容量系统，包含着大部分血容积。总起来，静脉构成所谓静脉容积系统。血液从静脉血库经过大静脉或腔静脉到达右心室。在体育运动开始阶段，肌肉运动和神经调节将血液调出静脉容积系统，使更多的血回流到右心房。这样增加的静脉回流刺激心脏更有力的收缩。

微动脉阻力　既然毛细血管有如此重要的作用，人们就可能直观地预期，在微循环系统一定有一种途径可以精细调节这类血管的血流速率。举例来说，在运动时更多的血液通过毛细血管以满足运动着的肌肉氧需的增加。

微动脉是管腔直径约 30μm 的小动脉，具有相对较厚的肌肉壁。它们构成心室泵所要克服的主要阻力，总的来说它们构成外周（或体）血管阻力。微血管一旦扩张，则血管阻力下降，更多的血液进入毛细血管。

微动脉舒张和收缩的调节是很复杂的过程，包括神经、体液和代谢的控制（第 2 章)。小动脉过度收缩时（体血管阻力高)，动脉网中的压力增加，如患高血压时。反之，某些扩血管药物与体育运动则能够降低体血管阻力。

微动脉血压　循环系统血压从动脉到静脉由高向低变化，并且可以无创伤地进行测量。其法是在体表任一点插入针头并与检压计相连即可测定。在微动脉水平血压急剧

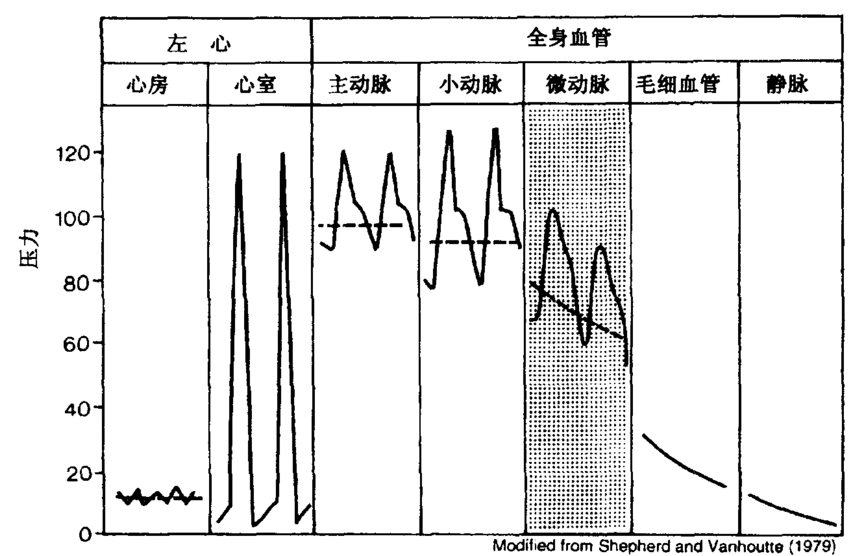


图 1-7 动脉压变化。 在微动脉水平变化发生很快，在此水平产生了体血管阻力。然后在毛细血管和静脉中血压又变得很低。仿 Shepherd and Vanhoutte (1979)，经允许。

变化（图 1-7），这是体血管阻力发生主要变化的地方。主动脉具有十分重要的功能，它能把左室内忽高忽低的压力变得较为平坦，使得左室具有足够高的舒张压（图 1-8）这个"压力平衡"（"peak-equalizing"）功能是非常重要的，因为需要有一个较高的舒张

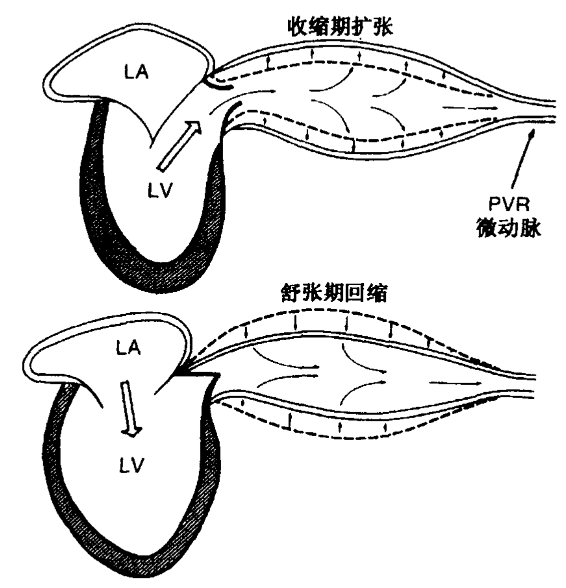


图 1-8 主动脉。 主动脉的"压力平衡"或"缓冲"功能。在心室收缩期间，左室射出的一部分每搏输出量向前推进到达毛细血管，但是大部分射血容量储存在有弹性的动脉中。在心室舒张期间，动脉壁的弹性回弹维持着心动周期内血液的持续流动。PVR = 外周（体）血管阻力。仿 Berne and Levy (1983)。

压，以帮助传送血液到各种器官，尤其是心脏。

在主要的动脉中，血压峰值实际上高于主动脉，这部分由于动脉管腔逐渐变细而阻力增加，部分由于血液传输速度的变化所致。因此，动脉压显然要随着其测量部位而有所变化。

在人体，非损伤性标准测压技术还包括测量腕动脉血压。测得的压力一般就称为血压。使用测压袖带按预置时间（例如每 10 或 20min）充气，并用电子仪器记录脉搏的声音，就可得到 24 h 监护血压（图 1-9）。血压曲线的形状表现明显的昼夜变化，并且还受情绪和运动的影响。在白天兴奋性神经活动占优势，血压就比夜间高得多，因为夜间抑制性神经活动占优势。脉搏率伴随血压的变化，因此情绪激动或晨起醒觉刺激导致二者皆增加，而到了夜间二者皆下降。

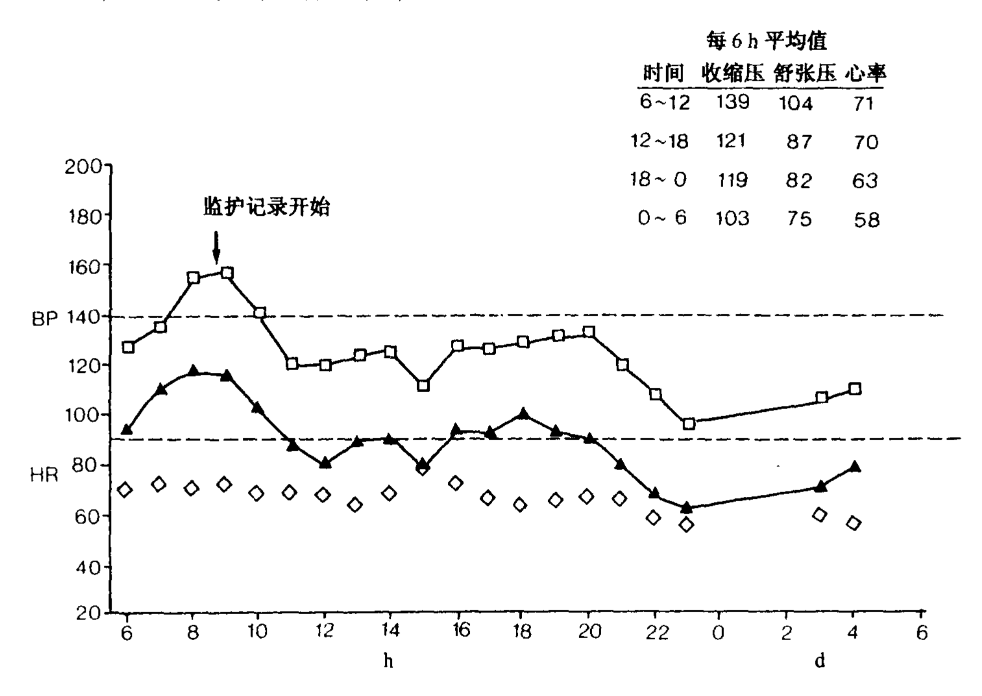


图 1-9 血压与心率的昼夜变化。监护仪记录的昼夜 24 h 变化。从上至下：收缩血压（SYS，□），舒张血压（DIA，▲）以及心率（HR）。虚线代表常规血压的上限（收缩压/舒张压 140/90 mmHg）。开始测量时出现一个一过性升压反应，这是查房医生引起心理紧张反应（“白色工作服高血压”）。此后血压值一直在正常范围。

总　结

心脏的基本功能是如同泵一样动作，把血液从厚壁的左室射出，并被推动灌流全身，最后到达外周循环。在外周循环的毛细管扩散的氧，营养着身体的各种组织和器官。脱氧的静脉血回流到心脏的右侧，被右心室压送到两肺，重新氧合，并进入左房和左室。

复习题（大学生用）

1. 试述分隔左心房和左心室的瓣膜的功能。
2. 定义收缩期和舒张期。
3. 试述肺循环。
4. 微动脉的作用是什么？
5. 毛细管为什么重要？

复习题（进修生用）

1. 心脏收缩时左心腔变得较小，但在胸前区却能感到反映心脏收缩的心尖搏动，为什么？
2. 心内膜的功能是什么？
3. 主动脉的舒张回缩（diastolic recoil）对血压形成的作用如何？

参考文献

1. Berne RM, Levy MN (eds). *Physiology*. Mosby: St Louis, 1983.
2. Levick JR. Vascular smooth muscle. In: *An Introduction to Cardiovascular Physiology*. London: Butterworths, 1991;171–175.
3. Shepherd JT, Vanhoutte PM. In: *The Human Cardiovascular System. Facts and Concepts*. New York: Raven, 1979.
4. Starling EH. On the circulatory changes associated with exercise. *J R Army Med Corps* 1920;34: 258–272.

第 2 章

循环的控制

生理学是生命的逻辑，而控制机制是这种逻辑性调节的关键。这种控制可以从中枢神经系统水平产生，也可以从外周神经产生。除了自主神经系统发出的神经控制之外，还有在特定的生理变化和挑战的情况下，局部产生的代谢物所传递的整合信号。由中枢神经系统沿自主神经通路到达心脏的信号，在调节循环方面起着主要作用，它的功能独立于随意神经系统。自主神经的两大部分具有相反的功能（图 2-1）。第一部分为肾上腺素能或交感神经系统，能释放兴奋性递质肾上腺素和去甲肾上腺素，此系统能够感应兴奋状态，例如醒觉、开始运动或情绪紧张（图 2-2）。第二部分为副交感神经系统，释放

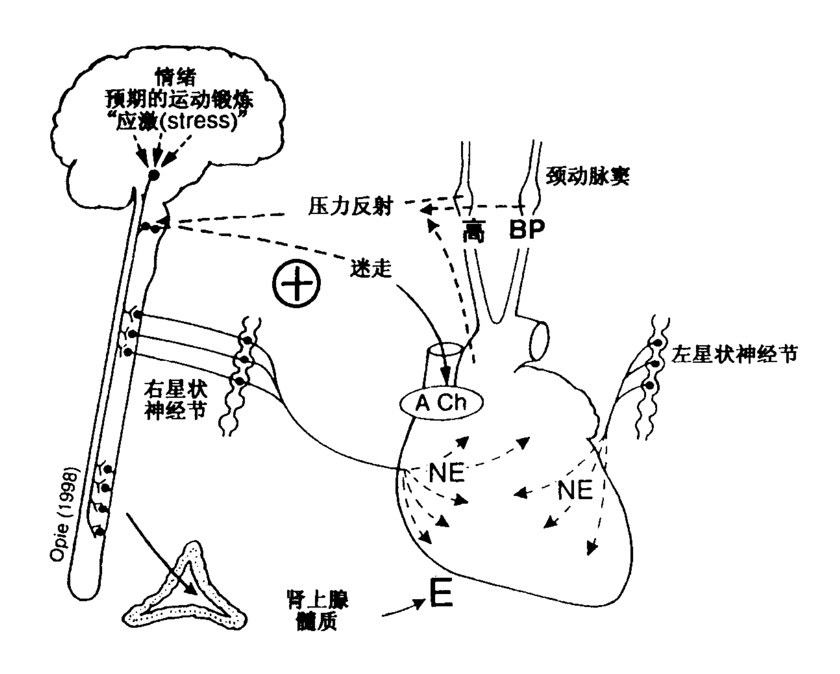


图 2-1 交感和副交感自主神经系统控制心脏的作用。交感肾上腺素能刺激可通过两种途径结合起来完成：（1）左或右星状神经节节后纤维末端神经元（神经膨体）释放的神经递质（NE，去甲肾上腺素）；（2）由肾上腺髓质释放的肾上腺素（E）。NE 和 E 作用于心脏 β-肾上腺素能受体，主要是 β_1 受体。副交感神经或胆碱能系统通过迷走神经释放乙酰胆碱（Ach），一般是对抗交感兴奋。颈动脉窦和主动脉弓（解剖结构如图所示）的压力变化通过压力反射将血压（BP）保持在正常范围。急性高血压时，压力反射将迷走紧张上调以降低心率、心输出量和外周阻力（参阅图 2-3）。如果动脉张力太低（低血压），例如充血性心力衰竭时，会发生相反的事件，压力反射调节肾上腺素能神经激活。NE，去甲肾上腺素；E，肾上腺素。

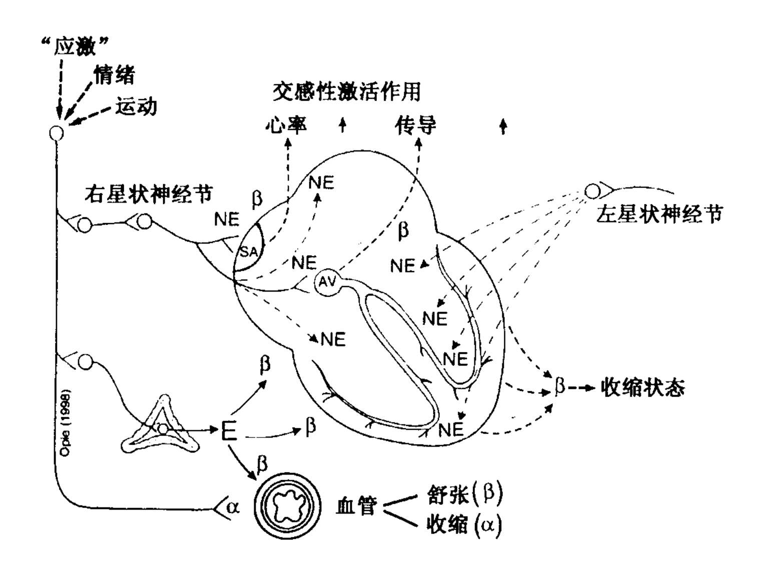


图 2-2 交感兴奋的机制。右星状神经节一群神经细胞增加 NE 释放，作用于窦房结（SAN）和房室结（AVN）区；(2) 左星状神经节一群神经细胞增加 NE 释放作用于左心室；(3) 肾上腺髓质释放肾上腺素(E)作用于心脏所有部分。受刺激的受体为β-肾上腺素能受体。其结果是心率增加，电冲动通过 AVN 与传导系统的传导速度增加。与此同时收缩力加强。

自己的递质乙酰胆碱配合肾上能神经系统工作。副交感神经系统还称为胆碱能神经系统或迷走神经系统（图 2-3）。

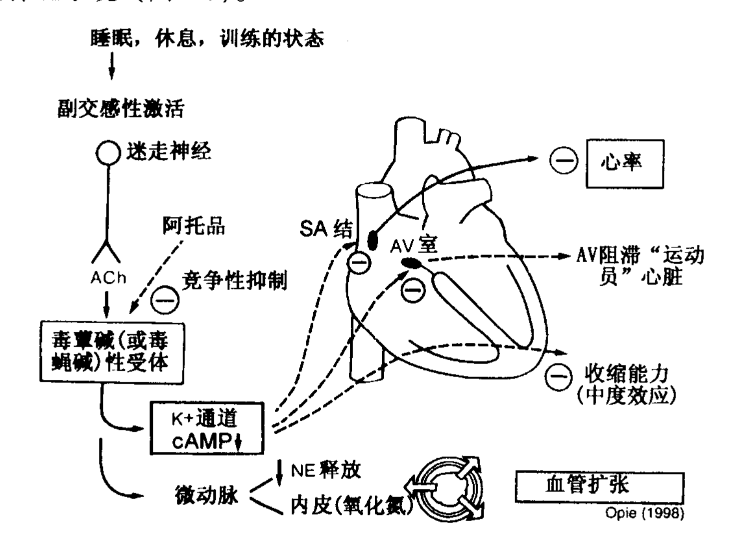


图 2-3 副交感或胆碱能系统。此系统通过毒蕈碱受体起作用，对心脏有抑制作用。心脏副交感控制的主要作用部位是 SAN，在此处其作用与交感兴奋相反（图 2-2）是使心率减少。其他较轻微的副交感效应还有抑制 AVN 以及对收缩力的轻度抑制。在训练有素的运动员，由于副交感活动增强，心律是缓慢的。如果训练过度，AVN可被抑制，以致阻滞了冲动从SAN向心室的传导，这是 AV 传导阻滞的一个例子，详见第 5 章。

肾上腺素能和胆碱能效应

肾上腺素能和胆碱能系统都能发出一定强度的刺激，沿神经通路下行到位于被控制细胞附近的末梢神经纤维或神经元（或神膨体）。这些末梢神经元释放它们的最初信使或神经递质，主要是去甲肾上腺素和乙酰胆碱，它们扩散跨过突触间隙或突触接点的短小距离，到达心脏或血管平滑肌的外部细胞膜。不同的神经递质作用于不同的受体，受体乃细胞膜上的特殊位点。在刺激性分子（激动剂）和受体之间紧密的吻合被比拟为钥和锁的关系。

受　体

通过灌注儿茶酚胺引起特定性质的心脏反应，已经确定了这种受体的两个主要类型。那些与增强收缩性和心率有关的受体称为β-肾上腺素能受体，而那些与增加微动脉紧张度有关的受体称为α-肾上腺素能受体（Ahlquist，1948）。胆碱受体与它们的信使乙酰胆碱发生反应，一般说来与肾上腺素能兴奋作用相反（表2-1）。例如，β-肾上腺素能兴奋增加心率，而胆碱能兴奋减慢心率（图2-2和2-3）。胆碱能受体还叫做毒蕈碱受体，原因是它们对毒蕈碱这种复杂化学物质发生反应，此化合物是从某种毒蘑菇提取而得。

儿茶酚胺灌注的作用

由于去甲肾上腺素和肾上腺素的化学结构类似，就产生一个族名“儿茶酚胺”来称呼这类物质。Barcroft 和 Swan（1953）发现灌注肾上腺素使心率与收缩压增加，但是当四肢血流增加时舒张压降低（图2-4）。β-肾上腺素能受体可进一步分类为具有心脏兴奋

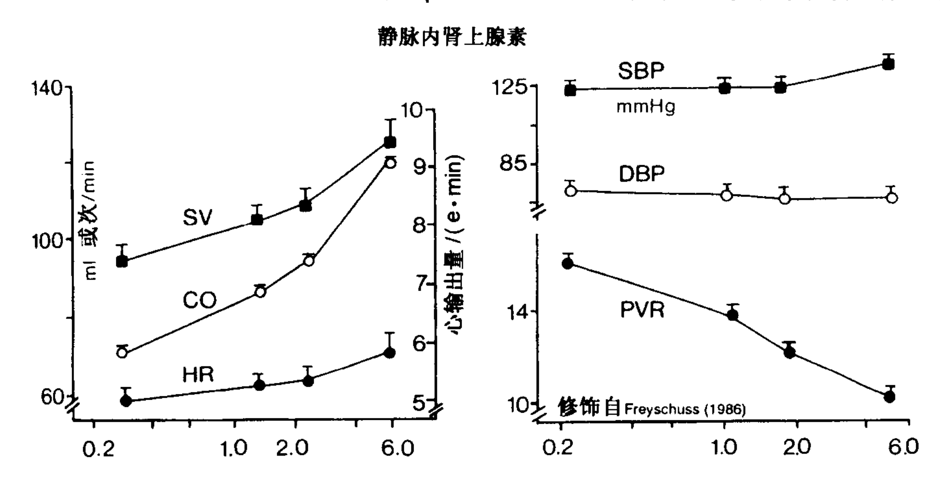


图2-4 肾上腺素灌注。对健康成人心率（HR）、每搏输出量（SV）、心输出量（CO）、收缩期血压（SBP）、舒张期血压（DBP）以及外周血管阻力（PVR）的影响。

状态的 β_1-肾上腺素能受体，和引起血管扩张的 β_2-肾上腺素能受体，后者主要但不是惟一的存在于心脏以外的位点上，例如微动脉，可引起血管舒张。在生理性的运动状态，例如激烈的脚踏车运动，大部分，但并不是所有的血流动力学变化都可解释为血浆儿茶酚胺水平增加。收缩期心脏射血量的增加超过了微动脉扩张的效应，从而使收缩压增高。而在舒张期，微动脉的扩张趋向于降低血压（图 2-4），因此平均血压增加不多。肾上腺素两个主要效应是增加心输出量和四肢血流量，而后者是微动脉血管扩张的结果(图2-5)。

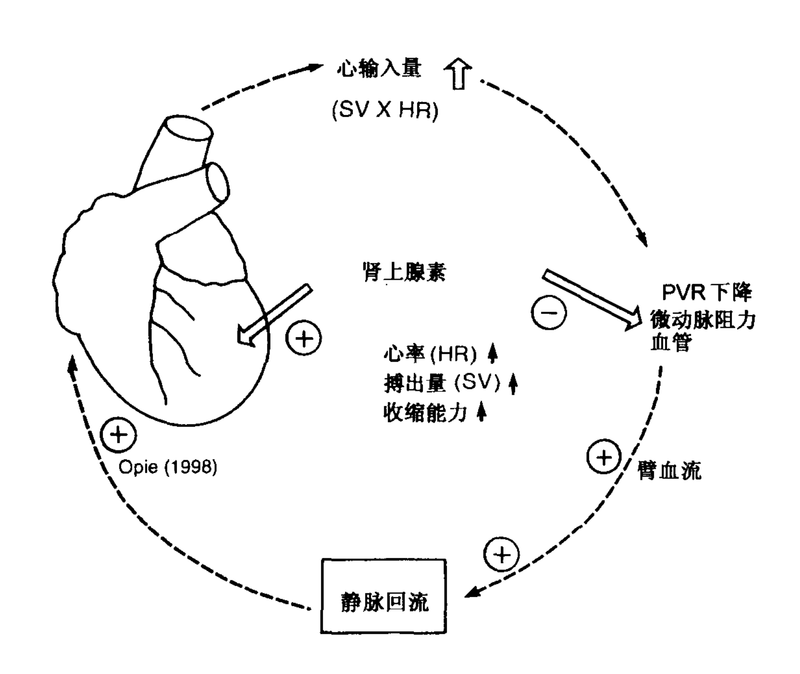


图 2-5 肾上腺素对循环的影响。从肾上腺髓质释放的肾上腺素为应答情绪和运动的刺激，对心肌β-受体有兴奋作用。通过作用于β_2-肾上腺素能受体，肾上腺素能减少外周血管阻力。其净效果是 DBP 下降。但是由于心输出量增加 SBP 可能升高。

灌注去甲肾上腺素

去甲肾上腺素又名正肾上腺素，如同肾上腺素一样也能增加心率，不同之处是它能减少四肢血流并增加 SBP 和 DBP（图 2-6）。造成这些差别的主要原因在于去甲肾上腺素的双重作用，既刺激了心肌 β-肾上腺素能受体又刺激了微动脉 α-肾上腺素能受体。后者因其缩血管作用，使得微动脉收缩，从而使心脏做功所对抗的阻力增加（图 2-7）。尽管 β-肾上腺素能受体直接中介，刺激 SAN 使心率增加，但是，经过短暂的增加之后心率要减慢。对于这一现象的解释乃是如图2-1所示在压力感受器中存在着压力敏感控制机制。

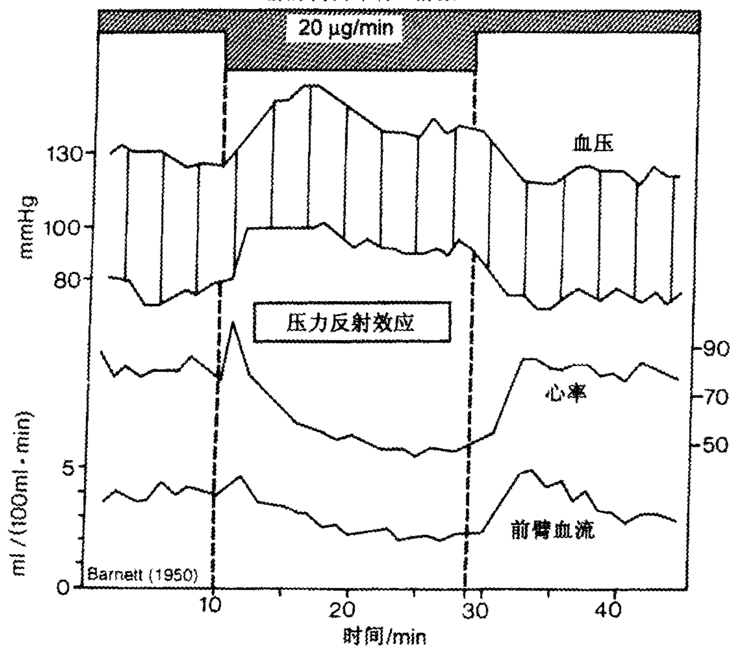


图 2-6 去甲肾上腺素对循环的作用。人体静脉注射去甲肾上腺素（Barnett 等，1950）。

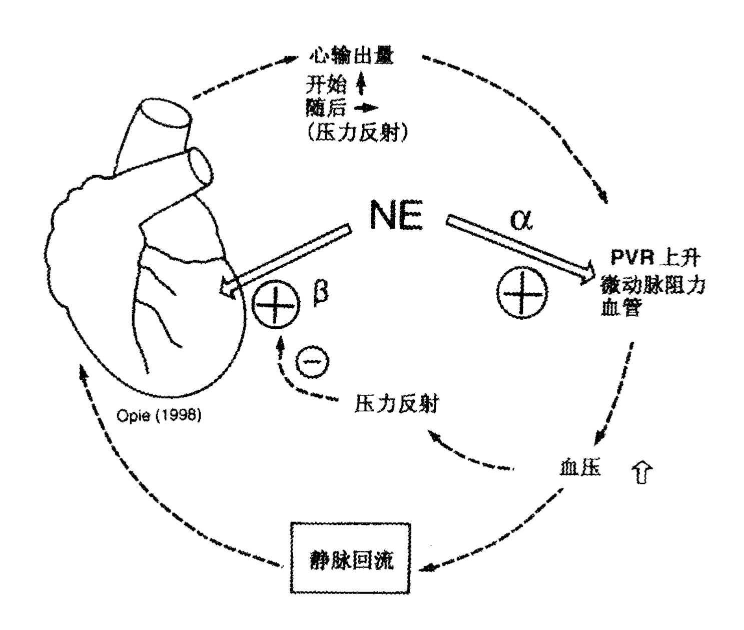


图 2-7 去甲肾上腺素作用图解。注意 β-肾上腺素能刺激作用于心肌使心率加快、收缩力增强，这些效应最初使心输出量增加。此外，由于 α-肾上腺素能中介的对微动脉阻力血管的刺激使 PVR 增加，从而导致后负荷增加。其净效应是 BP 升高，因此压力反射受到刺激使心率减慢。最终心输出量无变化或可能减少些。

表 2-1 为解释交感性肾上腺素能刺激和副交感性胆碱能刺激对心脏和循环的相反作用，人们提出的受体刺激的模式

	β-肾上腺素能	α-肾上腺素能	胆碱能
心脏			
SAN 起搏点	+	0	-
AVN 传导	+	0	-
His Purkinje 传导	+	0	-
心肌收缩[a]	+	0，+	0，-
外周循环[b]			
冠状微动脉	扩张	缩小[e]	扩张
骨骼肌	扩张	缩小[e]	扩张
内脏血管	扩张[d]	缩小[f]	0
肾血管[c]	收缩	收缩	0
结肠和生殖器血管	扩张	收缩	扩张

[a]胆碱能作用结果不一致。参阅 Boyett 等（1988）。

[b]参阅 Shepherd 和 Vanhoutte（1979），116－124 页。修改意见，见下文。

[c] Werko 等（1951）。

[d] Freyschuss 等（1986）。

[e]运动时 α-受体中介的直接缩血管作用（Taylor 等 1992）被 β-受体介导的心肌收缩力增加和舒血管代谢产物的产生所对抗。关于 β-和 α-受体参阅图 2－4，2－7 以及 2－8。

[f]血浆去甲肾上素增加内脏血流增加。

+，兴奋；－，抑制；0，无作用。

表中内容是根据两方面结果推论而来，一是根据在离体系统中肾上腺素受体和胆碱能受体的已知性质，二是根据人体试验，即灌注肾上腺素（主要是 β-兴奋）、去甲肾上腺素（心脏 β-兴奋与血管 α-兴奋的联合）以及乙酰胆碱（抑制去甲肾上腺素从神经末梢释放）。

交感兴奋

当支配心脏的而不是支配外周循环的交感神经被刺激时，β-受体的效应占优势（图 2-8）。这时心率、左室压以及左室收缩活动指数明显增加。BP 的增加是突然的，这是由于大为增加的心输出量被喷射到同一血管床。体育运动时心脏的 β-受体兴奋伴随外周效应的混合，α-受体缩血管作用趋向于被 β-受体舒血管作用所抵消。

信号系统

交感和副交感兴奋对心肌收缩和微动脉紧张性的相反作用可运用细胞内信号系统的性质加以解释。这些胞内信号把肌肉收缩（图 2-9）、血管收缩或血管舒张与受体占领联接起来。当 β-受体被占领时，膜结合的腺苷酸环化酶被 G_s 蛋白激活，G_s 是兴奋性 G 蛋白，是超家族蛋白（superfamily proteins）成员之一（图 2-10）。其结果是腺苷三磷酸（ATP）转化为环式腺苷一磷酸（cAMP），也称为第二信使。cAMP 增加钙通道的开放，促进钙离子进入心肌细胞。然后使肌质网内储存的钙加强释放，因此胞浆钙的大量增加使收缩力也增加。

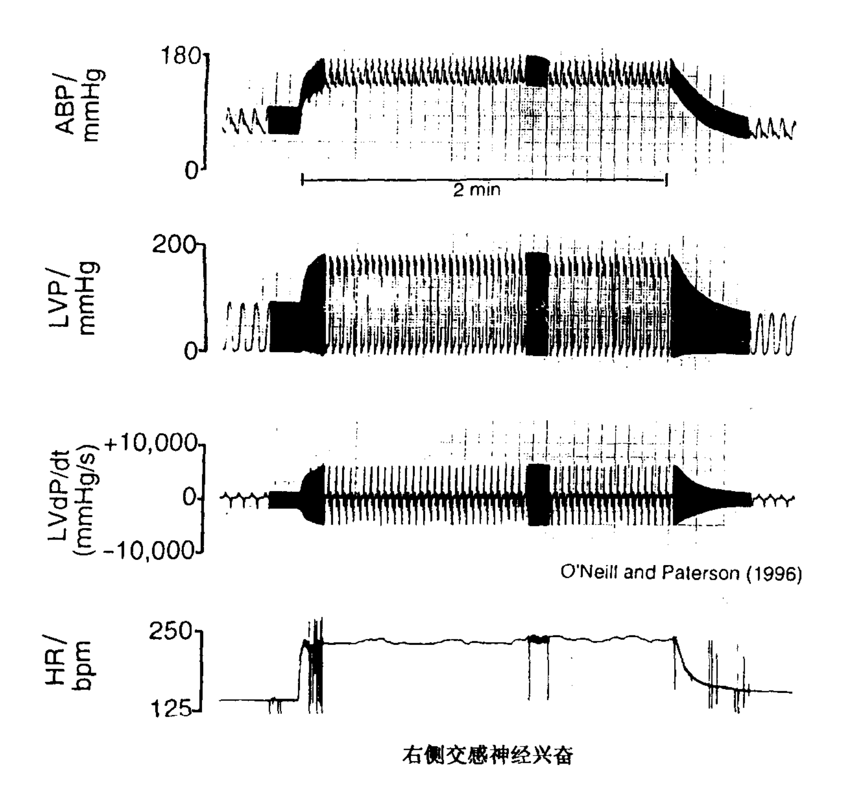


图 2-8 快速刺激交感神经对心脏的作用。在 PVR 无变化的条件下快速刺激右侧交感神经对心脏的作用。HR，心率；LVP，左室压；LV dp/dt，作为时间为函数的左室压力增加率；ABP，动脉 BP。Dr.David Paterson 惠允，牛津大学生理实验室。

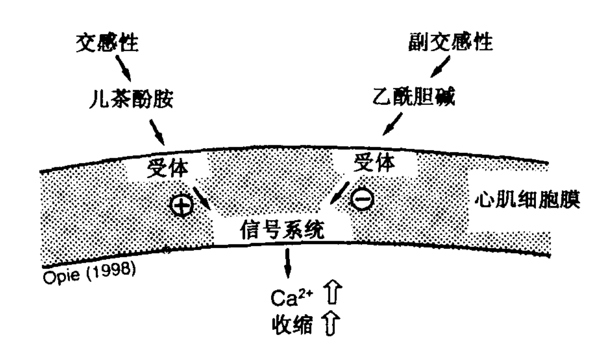


图 2-9 相反的自主神经效应。交感与副交感系统对心肌细胞的相反作用。

副交感兴奋导致一系列相反的事件（图 2-10）。毒蕈碱（M）受体被神经递质乙酰胆碱占领后，与抑制性 G 蛋白 G_i 相互作用，降低环化酶活性。其结果是 cAMP 形成减少，而且一系列事件与 β-受体兴奋时背道而驰。最终导致收缩力减弱。

对于心室肌来说，胆碱能系列事件并不像预期的那样重要，这是由于：①毒蕈碱受体相对比较稀少；②由于事先 β-受体兴奋导致环化酶活性增加时胆碱能系列事件的抑制作用可以变得最为明显。因此，胆碱能活动能够作为制动器而起作用以制止心肌肾上腺

素能兴奋过度。

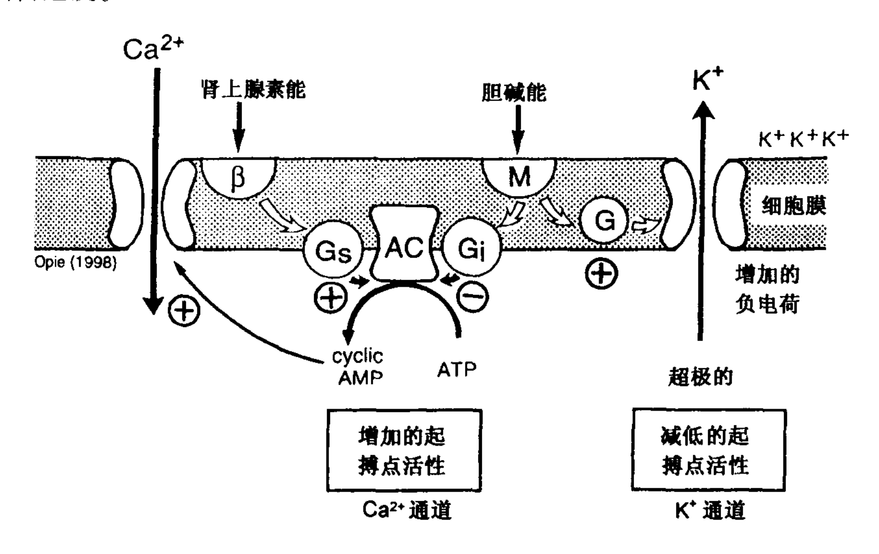


图 2-10 自主神经对 SAN 的作用。交感神经兴奋的作用是增加起搏点的活动，副交感神经兴奋的作用则相反。β，β-受体；G_s，兴奋性 G 蛋白；AC，腺苷酸环化酶；M，毒蕈碱受体。

SAN 起搏点活动

类似的系统在 SAN 中起着作用（图 2-10），β-受体兴奋使心率增加，因为第二信使 cAMP 增加 SAM 的自动发放率。自动发放是一个复杂的事件，取决于至少三种离子电流（参阅第 5 章），这样就为防止 SAN 停搏提供的保险装机制，而 SAN 停搏则是心脏猝死的原因之一。胆碱能刺激通过减少 cAMP 形成减慢起搏点发放率。这种控制程序减轻了因 β-受体兴奋而心率加快的程度。然而还要有进一步的机制在起作用。在夜间，迷走紧张高而交感紧张低时，心率显著变慢。这种现象可部分地解释为两种因素的作用，减少 cAMP 的形成率，即 G_s 活性下降，G_i 活性上升。此外还有如下的附加机制在起作用。

毒蕈碱受体的胆碱能刺激通过另外的 G 蛋白（图 2-10）帮助打开一种特定类型的 K^+ 通道（K_{Ach}），其结果是外向 K^+ 离子流增加，造成 SAN 细胞膜外较多的正电荷和膜内较多的负电荷。这就是说正电荷与负电荷之差增加了，形成所谓超极化。这一事件导致起搏点活性减少，因为从较大的胞内负电荷开始起搏需要更长的时间使内向钾电流和其他起搏电流达到自动去极化，并发放冲动的阈值。

血管控制

小动脉（微动脉）直径在控制阻力（外周阻力，PVR）对抗心脏做功方面具有特别重要的作用。对于微动脉的控制不能简单归结为交感与副交感的对抗作用。更确切地

说，乃是缩血管剂和舒血管剂的对抗作用（图 2-11）。尽管去甲肾上腺素作用于 α_1-受体，引起血管收缩，但几乎是互相矛盾的，循环中的去甲肾上腺素和肾上腺素通过作用 β_2-受体导致血管舒张，而 β_2 受体兴奋使血管平滑肌 cAMP 增加。由于复杂的原因，这后一变化引起的是血管舒张而不是预期的血管收缩。如果血管内皮完好无缺，副交感刺激通过血管内皮释放一氧化氮使血管舒张。从内皮发出的各种信号在调节血管紧张度方面起主要的作用（参阅第 9 章）。包括一氧化氮在内的这些信号，不仅在应答乙酰胆碱作用时释放，而且在体育运动时也释放。腺苷是具有进一步舒血管作用的局部递质。血管平滑紧张性的控制是颇为复杂的机制，但又是十分重要的，因为 PVR 在决定心脏做功负荷以及调定 BP 方面作用重大。

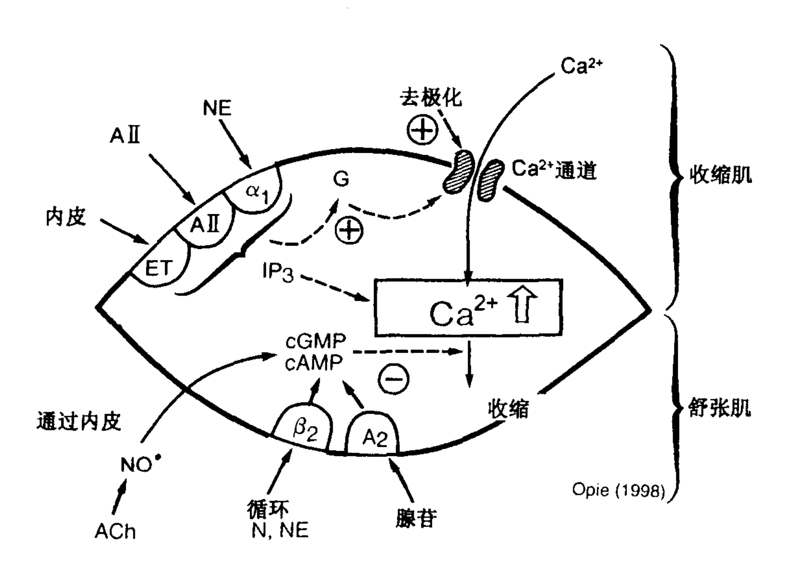


图 2-11　微动脉平滑肌细胞的信号系统。当细胞内钙充分增加时产生收缩。在局部释放的去甲肾上腺素（NE）影响下，α_1-受体和血管紧张肽Ⅱ受体（AⅡ）的活动使钙内流增加。AⅡ和内皮肽也是缩血管物质（参阅第 9 章）。这些受体的占领引起血管收缩。这些受体的信使系统还包括肌醇三磷酸（IP_3），它增加胞内钙水平。血管内皮释放舒血管的 NO 以应答胆碱能兴奋释放的 ACh。NO 使平滑肌细胞内环鸟苷一磷酸增加，然后 cGMP 降低胞内钙水平。为应答 β-受体或腺苷受体兴奋而形成的 cAMP 是舒血管的（参阅第 9 章）。

去甲肾上腺素从肾上腺素能神经末梢的释放

当交感神经进行反应时，去甲肾上腺素从末梢膨体（terminal varicosity）释放，后者位于交感神经系统神经元最小的末端分支上（图 2-12）。在膨体中，去甲肾上腺素通过两个化合物多巴和多巴胺而合成，最终是从取自循环的酪氨酸合成。这种合成作用仅在交感神经末梢进行，不在一般肌肉细胞中合成。这样合成的去甲肾上腺素被储存在末梢的储存颗粒（或小泡）中，当肾上腺素能神经冲动到达末梢时释放。因此，情绪激动或体育运动时，中枢兴奋增强，于是肾上腺素能冲动增加导致去甲肾上腺素从末梢的释

放量增加。释放的肾上腺素大部分被末梢膨体摄取，再进入储存颗粒或被代谢掉。至少有一部分释放的去甲肾上腺素与特有的血管 α-受体相互作用，另外还有一部分进入循环，成为兴奋、紧张或运动状态血液去甲肾上腺素水平增加的原因。

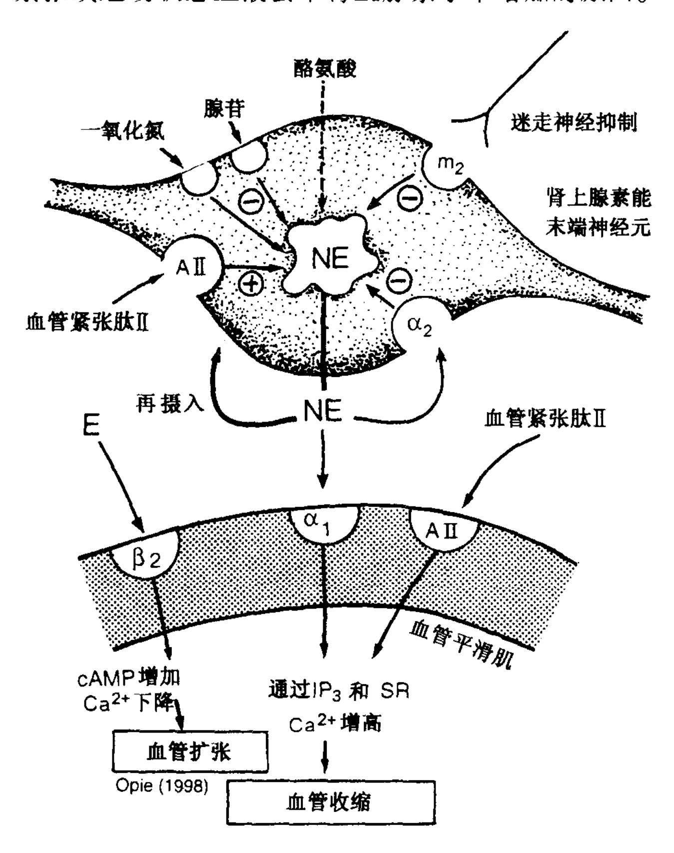


图 2-12 微动脉的收缩与舒张。从末梢神经储存颗粒释放到突触间隙的 NE，通过突触后 α_1-受体的中介，主要表现缩血管作用。此外，突触前 α_2-受体受刺激发出负反馈信号以调节 NE 的任何过量释放。副交感神经兴奋释放 ACh，刺激毒蕈碱（m_2）受体抑制 NE 释放，从而间接导致血管舒张。循环中的肾上腺素（E）兴奋扩血管的 β_2-受体。在肾脏分泌的肾素作用下形成的血管紧张肽Ⅱ也是强有力的缩血管剂，通过促进NE释放和直接作用于微动脉受体而起作用。SR，肌质网；IP_3，肌醇三磷酸；AⅡ，血管紧张肽Ⅱ；VSM，血管平滑肌。

突触前受体的反馈抑制

α-受体有两种类型。位于肌膜上的称为突触后或接点后受体，而那些位于末梢膨体上的称为突触前或接点前受体（图 2-12）。NE 作用 α_2-受体能够抑制其自身的分泌，从解剖学上这些都是突触前受体（表 2-2）。α_1-受体位于微动脉肌膜，因此称为突触后受体（表 2-3）。正是由于这些受体的作用使得 NE 刺激引起血管收缩。

表 2-2　突触前受体及其对末梢神经元释放 NE 的作用

突触前受体	激动剂	激动剂（agonist，兴奋剂）来源	对 NE 释放的作用
m_2	Ach	胆碱能神经末梢	-
α_2	NE	肾上腺素能神经末梢	-
AⅡ	AⅡ	肾素－血管紧张肽系统	+

－，抑制；＋，加强；激动剂，能使受体兴奋的信使或激素；m_2，胆碱能心脏毒蕈碱受体；α_1，α_2－肾上腺素能受体。

表 2-3　突触后受体及其对心脏或血管胞质溶胶 Ca^{2+} 水平和心血管（CV）功能的作用

突触后受体	心肌钙（Ca^{2+}）	血管钙（Ca^{2+}）	总心血效应
α_1	(+)	++	SVR++
β_1	++	(-)	Co++
β_2	+	-	Co+，SVR-
AⅡ	(+)	++	SVR++

关于受体激动剂（agonist，兴奋剂）参阅图 12-2。

＋，增加；－，减少；（＋）或（－），有矛盾或中等作用；SVR，外周血管阻力；Co，心输出量。

神经调制

神经调制（neuromodulation）是一种过程，通过这种过程，NE 从神经元末梢的释放可以增加或减少。刺激 NE 释放的最强有力的神经调制剂是血管紧张肽Ⅱ（AⅡ），这是循环中的缩血管剂，可帮助控制血压（BP）。当 BP 下降时，肾脏分泌肾素，催化血管紧张肽原最终形成血液中的 AⅡ，从而促进血管收缩并升高 BP。AⅡ还可直接作用于血管肌膜上的触突后 AⅡ受体导致血管收缩。减少 NE 释放的抑制性神经调制，包括局部信使腺苷以及 NO，形成于体育运动时。胆碱能活动增加，例如在夜间末梢神经元毒蕈碱突触前管体兴奋时，NE 释放也会减少（图 2-12）。

对血管床总体肾上腺素能效应

肾上腺素能兴奋对于各种血管床和心血管系统的总体效应十分复杂（表 2-1 和表 2-4）。在血管平滑肌，α_1 介导的去甲肾上腺素的缩血管作用被循环中的肾上腺素所对抗，后者是同时释放（例如在运动时），刺激舒血管的 β_2-受体。在内脏微动脉血管床，肾上腺素也刺激 α_1-受体引起血管收缩，从而帮助血液从非肌肉组织转移到肌肉组织。尽管去甲肾上腺素能刺激舒血管的 β_2-受体，而其总体缩血管效应复杂化的原因可以认为：①α_1-受体在解剖上比 β_2-受体离去甲肾上腺素从神经末梢释放部位更近。②α_1-受体比舒

血管 β-受体在数量上更多或在活性上更高。此外，交感刺激对微动脉的总体效应还具个体差异。患高血压的或易于患高血压的个体，血管收缩效应似乎占优势。

为什么运动时血流仅在那些实际应用的肌肉中增加，而未被应用的肌肉中血流减少？甚至当舒血管的 β_2-受体被实验性阻断，运动时肌肉血液仍然增加。因此，对此现象的解释可能在于运动着的肌肉产生了有舒血管作用的局部代谢物。

压力感受性反射

当 BP 增加过高时，主动弓和颈动脉窦的压力敏感细胞将冲动传递到中枢整合部位（血管运动中枢），然后由此发出迷走刺激以减慢心率，使心输出量减少，使血压因此降低到正常水平（图 2-3）；增加了的 BP→压力感受器→血管运动中枢→迷走刺激→减慢了的心率→减少心输出量→BP 下降到适宜水平。

这一反射序列可用来解释反射性心动过缓。静脉注射去甲肾上腺素，导致外周 α_1 受体兴奋，其缩血管作用引起血压急剧升高，通过压力感受器产生反射性心动过缓（图 2-6）。

发源于心室以上部位的心动过速，即室上性心动过速，可以用按摩颈动脉窦的方法加以治疗。这就是压力感受性反射原理的一种有趣的应用。手按摩的外部刺激在颈动脉窦机械感受器引起传入刺激到达迷走神经核，进而兴奋了传出支，因此，SAN 和 AVN 的迷走抑制都加强，从而有助于终止心动过速。

舒血管的局部信使

体育运动期间肾上腺素能输出增加。通过 β-受体刺激心脏，导致收缩频率和力量的增加（图 2-8）。但如果 α-受体也同时受刺激则会导致阻力微动脉的收缩（图 2-7）。因此，运动可能会伴有 BP 不可避免的升高。这种情况为什么不发生呢，其原因如下：在肌肉代谢时局部形成的舒血管信使作用于微动脉使之舒张。再加上肾上腺素引起的 β_2-受体兴奋，就成为运动时 PVR 下降的原因。此外，类似的局部信使作用也被认为是运动时冠脉血流增加的原因（参阅第 10 章）。近年来大家特别感兴趣的是新发现的信使，由内皮制造的一氧化氮的可能作用（图 2-13）。运动时是何种刺激引起一氧化氮的这种释放尚不甚明了。有假说认为，运动时由于氧的消耗造成组织氧张力降低可能刺激一氧化氮合成。另外，运动时血流速率加快在内皮上造成一种机械效应（切变力，shear stress）也可使一氧化氮释放。还有一个舒血管信使就是腺苷，当高能磷酸化合物 ATP 的分解率在运动时大于其合成率时产生这种代谢物。

通过局部信使实现神经调节

腺苷和一氧化氮都是局部信使，由于是小分子对于微动脉的局部自主神经控制有非常明显的影响。举例来说，腺苷既是一个直接舒血管剂，因为它作用于血管平滑肌细胞腺苷受体引起血管舒张（图 2-11），同时它还作为一个负性神经调制物（negative meu-

romodulator）而起作用，抑制去甲肾上腺素的释放（图 2-12）。

一氧化氮不仅作为一个局部信使从内皮到血管平滑肌传递信号，它还是一个调制剂（modulator），在神经调节的每一个已知的水平都起作用。从生理学角度，一氧化氮不仅可在血管内皮中合成，也可在释放一氧化氮的神经末梢（硝基氧能神经，nitroxidergic nerves）合成，此外还在神经系统的其他部位合成。从病理学角度，一氧化氮能在心肌细胞中合成，在某些疾病状态抑制心脏收缩。总的来看，一氧化氮在不同水平上作用于自主神经系统，其作用是抑制交感冲动外传并减少去甲肾上腺素从末端神经元的释放（图 2-13）。所有这些都是舒血管效应。一氧化氮还中介副交感引起的血管舒张，因为正常内皮在乙酰胆碱作用下释放一氧化氮。

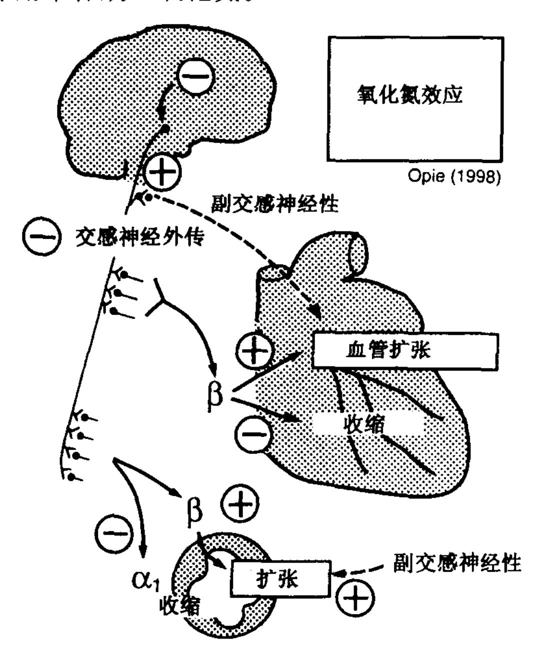


图 2-13 一氧化氮对循环的作用。局部信使一氧化氮能改变自主神经对心血管系统作用的可能部位（参阅 Persson，1996）。

运动时血液的重新分配

除了心脏和肺之外，身体的内部器官在运动时并不需要增加血流，这类器官有肝、肾、胃和小肠。运动期间，这些器官的血流是减少的，这样有助于引导血液到代谢活动增加的肌肉器官，例如心脏和骨肌中去。血液再分配的机制是多方面的：①在不运动的非肌肉器官缺乏舒血管代谢产物；②不运动器官中去甲肾上腺素持续的缩血管作用；③对于这些器官的微动脉，肾上腺素显示刺激缩血管 α-受体的能力，而不是舒血管 β-受体的能力（表 2-4）。

表 2-4 去甲肾上腺素与肾上腺素的肾上腺刺激对血管紧张性（tone）[a] 的影响[a]

去甲肾上腺素
从神经元末梢释放
贯穿全部血管床的缩血管作用
循环中血去甲肾上腺素
皮肤、内脏和肾血管床的缩血管作用
静脉缩血管作用
循环中的肾上腺素
β_2-舒血管作用占优势
肌肉微动脉（心和骨骼肌）
α-缩血管作用占优势
其他阻力血管和静脉
总体效应：舒血管效应[b]

[a] tone，源于希腊语 *tonos*，"某物被拉紧"。

[b] Stratton 等（1985），Freyschuss 等（1986）。

外周血管阻力

总的外周血管阻力（PVR）对于循环的控制是至关重要的（图 2-14）。PVR 的大小可用下式计算：

$$BP = CO \times PVR$$

因此，

$$CO = BP/PVR$$

从而

$$PVR = BP/CO$$

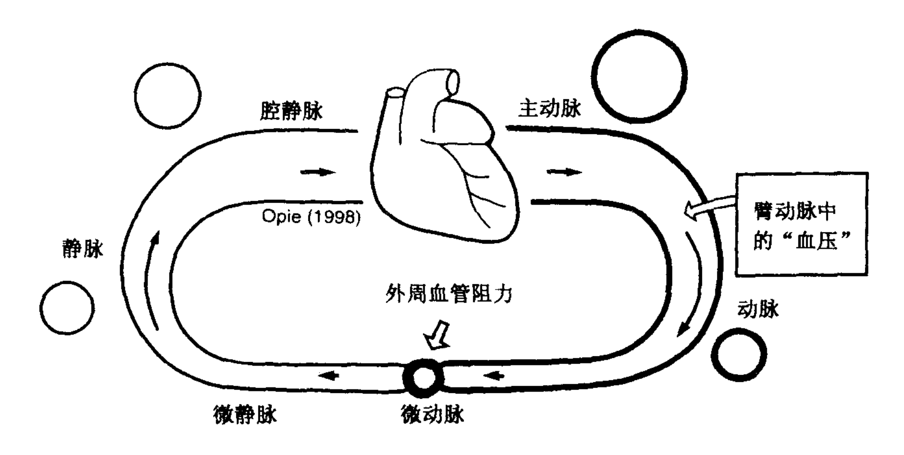


图 2-14 外周血管阻力的作用。循环中外周阻力作用示意图。

式中 CO 是每分心输出量（每搏输出量×心率）。BP 是主动脉平均压和右心室平均压之差，心输出量为每搏输出量×心率。测量这些数值以及 PVR 的标准方法曾采用损伤性导管技术。而非损伤性超声心电图方法（应用超声波原理），尽管不十分精确，却得到日益广泛的应用。从生理学角度，运动时或运动刚结束时 PVR 是比较低的；或者

在周围温度高时，由于皮肤散热外周血管扩张，PVR 也较低。寒冷环境 PVR 高，或者丧失体液时 PVR 也较高，因为低血容量刺激循环系统最终形成血管紧张肽Ⅱ。有三种状态使体循环阻力异常增加：①动脉高血压；②严重的先天性心力衰竭，这时心脏收缩很弱不足以保持 BP，因此压力感受性反射受到刺激引起代偿性肾上腺素能活动；③当心脏处于类休克状态时（心源性休克），例如心肌梗死等严重的心脏病（参阅第 19 章），就会引起强大的反射性肾上腺素能兴奋。

由于动脉端压力梯度高于毛细血管端，血流可通过微动脉（图 1-7）。除了压力差之外，血管半径是一个重要的因素，它接受舒血管和缩血管效应的调节，因此至少部分地来自自主神经系统。在理想化的条件下，血液平滑地沿一条刚性管流动（层流），流经此管道的阻力反比于管径的 4 次幂（图 2-15）。因此，动脉内腔直径的减少是血流阻力的最重要的决定因素。

在技术上，刚性管的阻力（R）可用 Poiseuille 定律求出：

$$R = P/Q = (8 \times \text{黏度} \times \text{长度})/r^4$$

式中 Q 为流量，r 为半径，P 为管道全长压力降（图 2-15）。

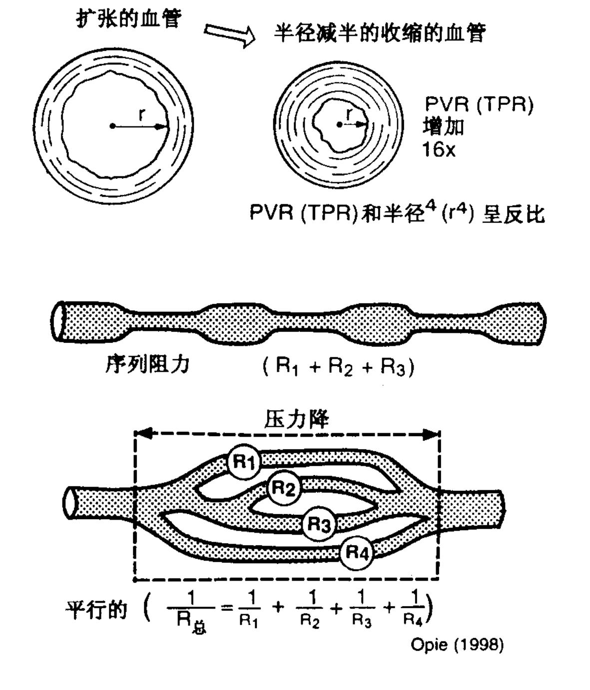


图 2-15 Poiseuille 定律。顶部示意图显示主宰微动脉的主要因子是血管半径。PVR 与半径的 4 次幂呈反比。底部示意图显示循环中大多数阻力微动脉是平行的，构成总外周阻力（TPR = PVR）。在微动脉水平，阻力主要由半径控制，以致于阻力的减少与半径的 4 次幂呈比例。

在正常情况下，血液黏度不是一个重要的变数，而且长度因子不变，因此半径就成为调节血管阻力的主要因子。患血管病时，例如动脉硬化，血液的湍流进一步增加阻力。

微动脉直径的改变不仅调节着 PVR，还改变着微动脉远端的血流的状态。由于通过微动脉的血流高度依赖于半径（依 Poiseuille 公式），所以当血管舒张时有更多的血液进入毛细血管。因此，运动期间增加了的毛细血管血流会输送更多的氧给运动着的组织。

微循环

由于微动脉与毛细血管的活动是如此协调一致，它们构成了所谓的微循环（microcirculation）（图 2-16）。

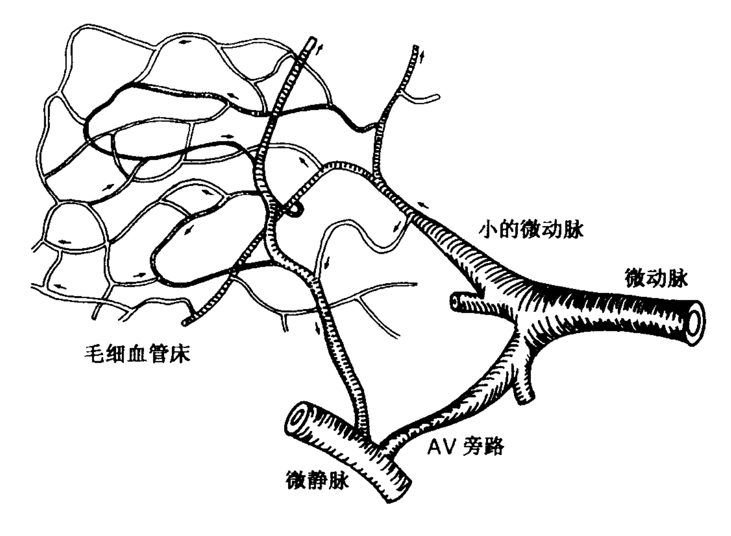


图 2-16　微循环。微循环包括微动脉和毛细血管床。注意微动脉-微静脉间存在旁路（AV 旁路），旁路能开放或关闭以增加毛细血管中的实际血量。

毛细血管的结构与功能

为了实现其特殊功能，毛细血管壁仅有一个细胞厚（图 2-17）。跨毛细管壁的物质交换有三种可能的方式：①穿过细胞间的小孔，②穿过细胞内的小孔，③借助囊泡。像氧和二氧化碳这样的气体，如同葡萄糖和乳酸等小分子一样，很容易扩散通过小孔。转运像脂肪酸这样的复杂分子可能需要囊泡的帮助。囊泡是细胞膜断下的微小片段，能够包裹大分子并封闭，推测它可将分子转运到细胞的另一侧，囊泡打开释放被转运的分子。但是关于囊泡作用的假说还有争论。

从毛细血管扩散来的氧被线粒体消耗，线粒体是胞内细胞器（参阅第 3 章），在线粒体内氧经过一系列代谢步骤转变为 CO_2 和水，同时以 ATP 的形式产生能量（图 2-18）。CO_2 从线粒体扩散回到毛细血管血液，水则与总体水结合。为了使这种产能过程发生，还需要供给心脏以强大的燃料，如像葡萄糖和脂肪酸，这些燃料被分解为只含 2 个碳原子的比较简单的化合物，然后它们进入线粒体参与产能过程。

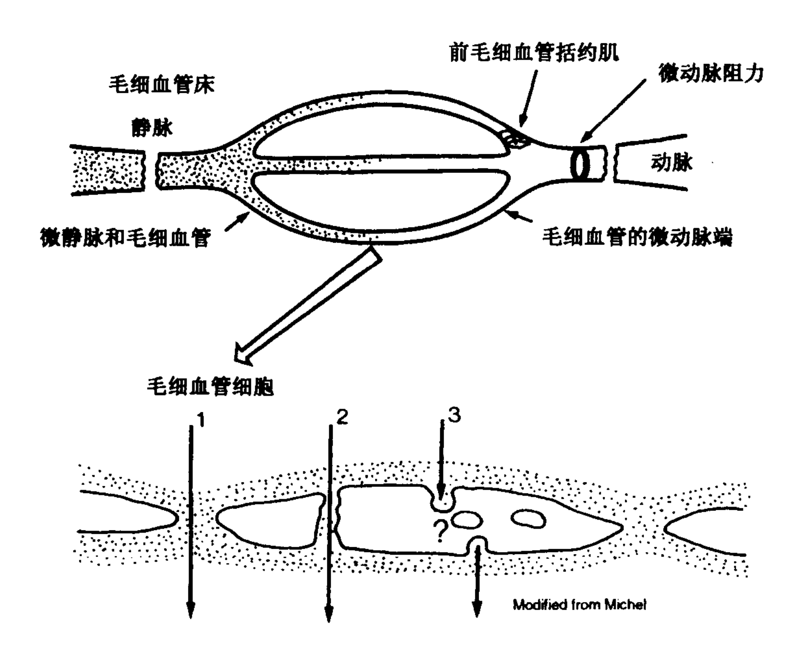


图 2-17 毛细血管床与毛细血管细胞的结构。流向毛细管床的血流受到微动脉阻力、前毛细管括约肌以及 AV 旁路的调节（参阅图 2-16）。在毛细血管细胞之间有小孔（1），穿过细胞的小孔（2），以及运输更为复杂分子的囊泡（3）。毛细血管细胞结构根据 Michel（1988）的图修改。毛细血管周围的点子代表糖萼。

冠循环

正如同体循环将充氧血输送给全身各种组织一样，冠循环将氧输送给心脏。从解剖构造来看，充氧血恰好在主动脉瓣的上方离开主动脉，经过两个小孔进入左、右冠状动脉，把血液运送到心肌。左冠状动脉主要供应较大的左心室，右冠状动脉则主要供应较小的右心室，但这种情形也有变异。每条动脉分成较小的分支，然后和前述体循环的方式一样，分成微动脉和毛细血管。毛细血管汇成微静脉并进入静脉，最后汇集为冠状窦而进入右心房。主要的冠状动脉都在心脏表面走行，发出分支到心肌中，因此微动脉实际上都在心肌内。在运动时，心脏的氧需显著增加，冠脉血流速率也增大以供应增加了的氧需。冠状动脉主要分支之间不具有丰富的互相连接，也就是缺乏大的侧枝，尽管如此，在小的微动脉水平这种连接确实存在，在运动时确实开放，从而通过毛细管床增加血流。

从代谢的观点看，可以认为循环是一种系统，可将能量从心脏转移到外周各器官（图 2-18）在心脏，摄取的氧被用于主要燃料葡萄糖和脂肪酸的氧化，并产生 CO_2 和 H_2O，以及富有能量的 ATP。心肌收缩利用 ATP，提供机械能，推动血液循环，同时运送氧给各种组织。

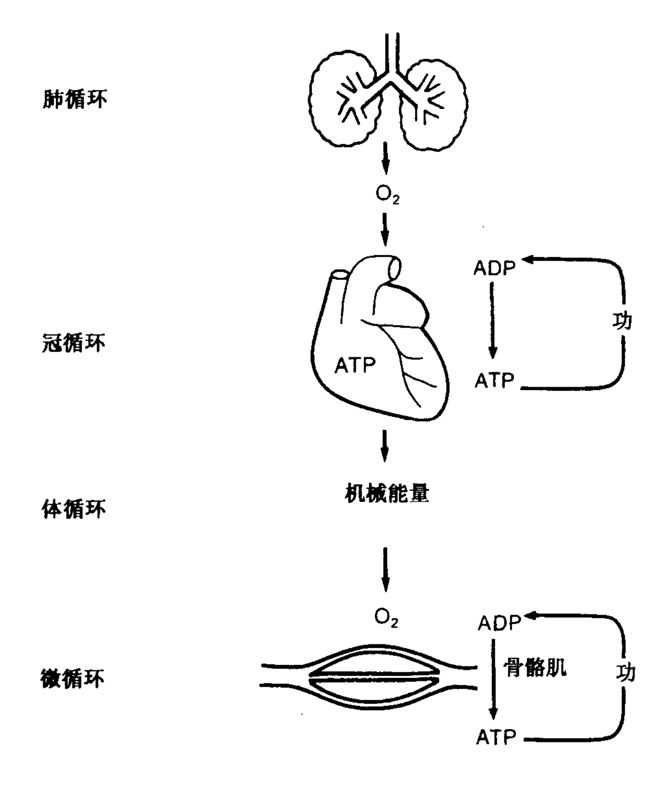


图 2-18　循环与 ATP 转移。肺循环、冠循环、体循环以及微循环的联系。冠状动脉提供的氧，在心肌中形成 ATP，ATP 被分解后其能量转化为机械能，驱动血液经过体循环，输送氧到毛细血管并到达组织，在此处从 ADP 形成 ATP。这样看来，整个循环是 ATP 转运系统在起作用。

局部信使对循环的控制

运动时更多的静脉血回到右心房。其原因是：(1) 正在收缩的骨骼肌从静脉容积血管把更多的血挤压出来；(2) 由于自主神经兴奋引起静脉紧张性增加，也就是血管壁平滑肌张力增加（表 2-2)。此外，心输出量因运动而大量增加，因此静脉回流也以同样数量增加。为了保持循环的平衡，较大量的静脉回流必须以某种途径刺激心脏收缩（图 2-14)。这一机制是由 Starling 首先描述的，原文如下：

在生理限度内，心脏的容积越大，其收缩的能量也越大，同时每次收缩的化学变化也越大。

上述结论是 Starling 在其演讲“心脏的定律”中提出来的，地点英国剑桥大学，时间 1915 年，并发表于 1918 年。他认识到纵向原纤维构成肌肉，并且提出“延长肌肉可增加活性表面的活性程度”，这和横桥相互作用的现代概念非常相像。对于心力衰竭的分子机制他还提出一个早期的观点，认为心衰时活性分子的浓度减少，这也启发了对心衰的现代认识，认为心衰时存在钙循环的异常。

Starling 提出的一个重要的原理，是认为心脏容积，也就是心肌长度可因静脉充盈压的增高而增加，后人由此引出“前负荷”一词（参阅第 12 章）。

肾的作用：肾素-血管紧张肽系统

如果血容量过度减少，循环就会衰竭。反之，如果血容量过多，心脏就会按 Starling 原理发生超载。为了帮助调节血容量，有一个重要的生理控制机制，即所谓肾素-血管紧张肽系统（renin-angiotensin system）。肾素是一个酶，在低的肾灌流、低血容量和低 BP 条件下从肾释放。肾素在肝中将多肽性血管紧张肽原（angiotensinogen）催化为血管紧张肽Ⅰ。血管紧张肽Ⅰ进入循环，在肺毛细管床和其他别的地方被血管紧张肽转化酶转化为血管紧张肽Ⅱ。血管紧张肽Ⅱ是强力缩血管剂（图 2-11）。这一系统的调节作用可以假设性引申如下。早先的猎人们无水可饮时，他们的血容量就逐渐减少，并伴有 BP 下降，于是刺激肾脏释放肾素。其结果一定是代偿性血管紧张肽Ⅱ中介的缩血管作用，以帮助调整血容量。肾素的释放还可被左室衰竭所诱发。

左室衰竭

当左室因持久性压力超载而衰竭时（参阅第 16 章），它会启动一系列类似事件。衰竭的左室不能以充分的力量泵血以维持动脉 BP。这种 BP 过低的趋势（动脉低血压）激起强大的保护反应以维持 BP，包括压力感受性反射的兴奋、释放肾上腺素能激素以刺激肾脏的 β-肾上腺素能受体分泌肾素，同时刺激微动脉上的 α-受体引起收缩。尽管这些机制有助于保持 BP，但是它们使微动脉的口径减少，对此心脏要付出多做功的代价，因而实际上反而加重了心力衰竭。

上述的一些概念说明，心脏的功能是如何不能脱离循环的控制机制的。Starling 强调循环可通过改变负荷来控制心脏活动。而心脏又可以通过压力感受性反射、肾上腺素能激素以及肾素-血管紧张肽系统等输送化学信号给循环，以实现循环的控制。

总　结

1. 心脏与循环协调一致地工作。自主神经系统的活动根据外周组织的需要通过外周循环把心率和心脏的收缩反应联系起来。
2. 自主神经系统的两个主要分支是肾上腺素能（或兴奋）系统与胆碱能（或抑制）系统。肾上腺素能系统释放两种神经递质，肾上腺素和去甲肾上腺素，而胆碱能系统的递质为乙酰胆碱。
3. 这些神经递质的每一种对心脏和循环都具有不同的作用方式。肾上腺素刺激心脏的 β-受体，增加心率和收缩力。肾上腺素还通过 β-受体舒张微动脉。虽然循环中的去甲肾上腺素刺激 β-受体，但局部释放的去甲肾上腺素具有强大的微动脉收缩效应，这是 α_1-受体受刺激的结果。
4. 副交感神经的递质乙酰胆碱的作用　是减慢心率，并且在一定程度上减弱心室收缩

力。它是一个微动脉扩张剂，通过完整的血管内皮释放的一氧化氮来起作用。

5. *压力感受性反射将心脏与循环联系起来*。当动脉压低时，压力感受性反射受到刺激激活肾上腺素能血管收缩作用并增加心率。当血压过高时，例如实验注射去甲肾上腺素之后，会产生与上述相反的变化。
6. *运动时肾上腺素能自主神经系统活动增加*，因此心率和收缩力都增加，更多的血液从心脏泵出（心输出量增加）。根据运动期间的需要这种血液重新分配给组织。心脏和骨骼肌需要量较大，因此这类组织中的微动脉在运动时扩张。另一方面，运动时不需更多血液供应的那些器官（如肾）其供血微动脉处于收缩状态。
7. *心脏对抗外周血管阻力而泵血*，而外周阻力主要由肌肉丰富的小孔径微动脉造成。正是它们的收缩和舒张解释了外周血管阻力的增加或减少，因为阻力与半径的 4 次幂成反比（Poiseuille 定律）。因此，微动脉半径的微小变化就会产生显著后果。
8. *PVR 既受自主神经系统的影响又受局部信使的影响*。例如，交感神经系统末梢神经元释放的去甲肾上腺素是缩血管的，而局部信使如腺苷和一氧化氮是舒血管的。这些局部信使的形成乃是运动时微动脉扩张的原因，血管扩张使更多的血液输送到正在活动的骨肌，并有助于降低血压，从而避免了运动时过度的血压升高反应。

复习题（大学生用）

1. 自主神经系统分几部分，有关的受体是哪些？
2. 自主神经系统每一部分兴奋时主要的心血管效应是什么？
3. 肾上腺素与去甲肾上腺素对循环的作用有何不同？
4. 概述信使系统是如何减少或增加心率的。
5. 什么是神经调制（neuromodulation）？

复习题（进修生用）

1. 外周血管阻力是如何应答自主神经刺激的？
2. 控制（1）微动脉收缩和（2）微动脉舒张信号系统是什么？
3. 描述肾上腺素能末端神经元上存在的各种受体，它们如何影响去甲肾上腺素的释放。刺激其中每一种受体，预期的血压变化如何？
4. 什么是 Poiseuille 定律，它和血压的控制有何关系？
5. 描述刺激右交感神经对心血管系统的影响。

参考文献

1. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948;153:586–600.
2. Barcroft H, Swan HJC. In: *Sympathetic Control of Human Blood Vessels.* London: Edward Arnold, 1953.
3. Barnett AJ, Blacket RB, Depoorter AE, Sanderson PH, Wilson GM. The action of noradrenaline in man and its relation to phaeochromocytoma and hypertension. *Clin Sci* 1950;9:151–179.
4. Boyett MR, Kirby MS, Roberts A. The negative inotropic effect of acetylcholine on ferret ventricular myocardium. *J Physiol* 1988;404:613–635.
5. Curry FE. Determinants of capillary permeability: a review of mechanisms based on single capillary studies in the frog. *Circ Res* 1986;59:367–380.
6. Freyschuss U, Hjemdahl P, Juhlin-Dannfelt A. Cardiovascular and metabolic responses to low dose

adrenaline infusion: an invasive study in humans. *Clin Sci* 1986;70:199–206.
7. Lund-Johansen P. Central haemodynamic effects of β-blockers in hypertension. A comparison between atenolol, metoprolol, timolol, penbutolol, alprenolol, pindolol and bunitrolol. *Eur Heart J* 1983;4(suppl D):1–12.
8. Michel CC. Capillary permeability and how it may change. *J Physiol* 1988;404:1–29.
9. Park KH, Rubin LE, Gross SS, Levi R. Nitric oxide is a mediator of hypoxic coronary vasodilation. Relation to adenosine and cyclooxygenase-derived metabolites. *Circ Res* 1992;71:992–1001.
10. Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol Rev* 1996;76:193–244.
11. Rowell LB. In: *Human Circulation, Regulation During Physical Stress.* New York: Oxford University Press, 1986;231–243.
12. Shepherd JT, Vanhoutte PM. In: *The Human Cardiovascular System. Facts and Concepts.* New York: Raven, 1979.
13. Starling EH. In: *The Linacre Lecture on the Law of the Heart.* London: Longmans, Green and Co, 1918.
14. Stratton JR, Pfeifer MA, Ritchie JL, Halter JB. Hemodynamic effects of epinephrine: concentration-effect study in humans. *J Appl Physiol* 1985;58:1199–1206.
15. Taylor J, Hand GA, Johnson DG, Seals DR. Augumented forearm vasoconstriction during dynamic exercise in healthy older men. *Circulation* 1992;86:1789–1799.
16. Werko L, Bucht H, Josephson B, Ek J. The effect of noradrenalin and adrenalin on renal hemodynamics and renal function in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1951;3:255–261.

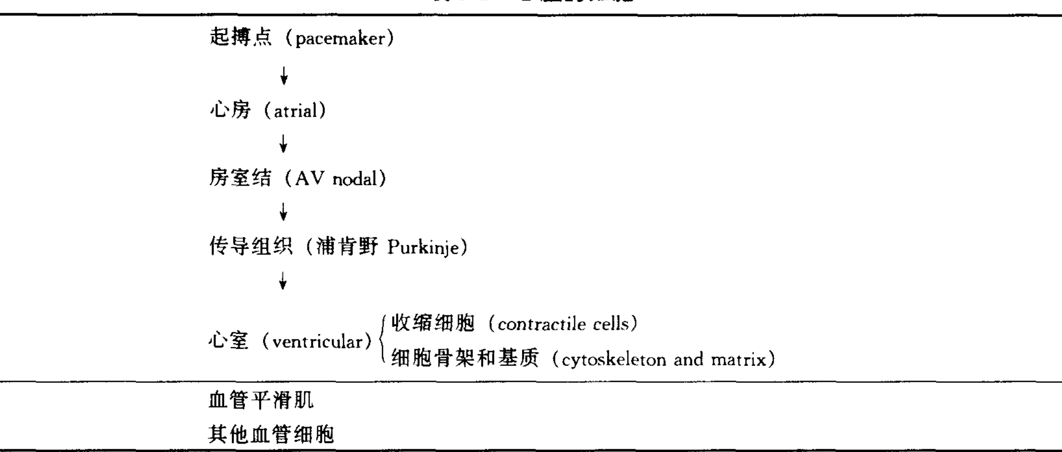
第 3 章

心肌细胞和细胞器

到此为止，我们讨论的主题是，心肌收缩使血液从左心房喷出，这对于调节血液循环起重要作用，而小动脉的弹性是对心肌工作产生阻力的主要来源。本章将重点讨论心肌收缩性细胞的一般结构及其支持细胞的性状。此外，在心肌细胞和血管平滑肌细胞之间也要进行比较和对照，因为周缘循环和冠状循环对于控制心肌功能也起重要作用。

心脏的大部分是由收缩性肌细胞，即心肌细胞（cardiomyocytes）组成的。其余部分包括起搏点（pacemaker）和传导组织（它们和心脏电流的活动和产生有关）、血管和细胞外间隙（表 3-1）。肌细胞组成心肌总量的 75%（Brilla et al., 1991）。一个肌纤维（myofiber）是由一组肌细胞（myocytes）所组成，它们是由周围的结缔组织结合在一起的（见卷首插图）。胶原纤维（collagen）又把肌纤维彼此结合起来。肌细胞内充满由收缩性蛋白质组成的束，每一束名曰肌原纤维（myofibrils）。

表 3-1　心脏的细胞



起搏点（pacemaker）
↓
心房（atrial）
↓
房室结（AV nodal）
↓
传导组织（浦肯野 Purkinje）
↓
心室（ventricular）{收缩细胞（*contractile cells*）；细胞骨架和基质（cytoskeleton and matrix）}

血管平滑肌
其他血管细胞

表中上项表示与心搏动的起始、产生并向心室收缩性细胞传导有关的细胞。细胞骨架和基质提供支持。血管平滑肌和其他血管细胞调节心肌收缩引起的负载。

心室细胞

在心脏中虽然有许多不同类型的细胞，但只有心室肌细胞可通过收缩驱使血液周流全身。现先介绍心室肌细胞，随后再讨论心房细胞和血管平滑肌细胞。

心室肌细胞占心肌重量的一半以上，每一个心室肌细胞大致呈圆柱形。心房细胞较

小，其直径＜10μm，长度约为 20μm。与心房细胞相比，心室肌细胞较大，直径可达 10～25μm，长度为 50～100μm（表 3-2）。

表 3-2 收缩细胞和传导（浦肯野）细胞的显微解剖

	心室肌细胞[a,b]	心房细胞[a,c]	浦肯野细胞[a,d]
形状	长而狭	椭圆形	长而宽
长度（μm）	50～100	约 20	150～200
直径（μm）	10～25	5～6	35～40
T 小管	丰富	稀少或缺如	缺如
闰盘和间隙连接	突显、末端对末端传导	侧面对侧面，末端对末端传导	很突显，丰富的间隙连接，末端对末端快速传导
一般外观	线粒体和肌原纤维非常丰富，直角分枝束，少量胶原蛋白	呈束状的心房组织被广泛的胶原区域所分离	肌节稀少，苍白

注意：从大鼠和人类心室分离的肌细胞长度相等。肌节长度也相等[e]。

[a] Legato. The Myocardial Cell for the Clinical Cardiologist. Mount Kisco. NY Futura, 1973.

[b] Laks et al. Circ Res 1967; 21: 671.

[c] McNutt and Fawcett. J Cell Biol 1969; 42: 46.

[d] Sommer. J Mol Cell Cardiol 1982; 14 (suppl 3): 77.

[e] Moody et al . Circ Res 1990; 67: 764.

在生命早期，心脏含有大量肌细胞，其细胞数可达 6×10^9。生命的每一年都会丢失上百万的细胞。从而，百岁老人大约只拥有初生时细胞数的 1/3（Olivetti et al., 1991）。

在光学显微镜下，心肌细胞显示结构横纹并呈分支状。每一肌细胞都由名曰肌纤维膜（sarcolemma）的外膜包绕（拉丁文：*sarco*，肉；*lemma*，外皮）。细胞内充满杆状成束的肌原纤维（myofibrils）（见卷首插图），这就是收缩结构。肌细胞之肌纤维膜向内凹入，形成广泛的管状的网络，名横小管（transverse tubules，T 小管），它们使细胞外间隙延伸到细胞内部（见卷首插图）。细胞核含有细胞全部的遗传信息，常位于细胞中央。有些肌细胞含有几个核。在肌原纤维之间和肌纤维膜直下有许多线粒体（mitochondria），其主要功能是产生腺苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP），以保持心脏功能及其活力所需的能量。

胞质溶胶

肌纤维膜分割细胞内和细胞外间隙。在肌纤维膜之内，收缩装置和各种细胞器并非松散无序，而是处于具有特定离子含量的液态微环境之内，特别是钾、钙和钠离子。细胞内液体和其中的蛋白质组成细胞浆，又名肌浆（sarcoplasm）。除去蛋白质以外，肌浆的液体成分名曰胞质溶胶（cytosol）。在生理学和医学的常用词条中，常使用“fluid”这个名词，虽然“liquid”这个名词更为正确。由于钾离子细胞内浓度远高于细胞外浓度，使心肌（和其他）细胞具有特异性电性状。从而肌纤维膜内侧带负电荷，外侧带正电荷，细胞呈极化状态（polarization）。同样，胞质溶胶中钙离子浓度的增加和减少，

也引起心肌的收缩和舒张。肌浆蛋白质含有许多特异性分子，包括促进一种化合物转化为另一种化合物，并最终产生能量的酶类。例如，心肌细胞从循环中吸收的葡萄糖，被一系列酶所裂解，变为更小的分子，它们能够进入线粒体，进一步降解，最终产生ATP。

肌原纤维和收缩性蛋白质

心脏肌细胞的主要功能是完成收缩-舒张周期。位于肌原纤维内的两种主要收缩性蛋白质，是粗的肌球蛋白纤维（myosin filament）和细的肌动蛋白纤维（actin filament）（拉丁文：*filament*，细丝）。在收缩时，这两种纤维之间彼此滑动，并不需要肌动蛋白或肌球蛋白各个分子缩短其长度（图 3-1）。当它们彼此滑动时，它们把名曰肌（原纤维）节（sarcomere，拉丁文：*mere*，部分）的基本收缩单元的两端拉在一起。在电子显微镜下，肌节的两端为 Z 线（德文 *Zückung* 的缩写，意为收缩），肌动蛋白纤维附着于 Z 线之上。Z 线又名 Z 带，或 Z 盘。与之相反，肌球蛋白纤维从肌节之中央朝向 Z 线，向两侧发展，但不达到 Z 线。第三个重要蛋白质名肌联蛋白（titin，粗丝联结蛋白）使肌球蛋白附着于 Z 线上。肌联蛋白是一种高分子量的大分子，具有可伸展性，这使心肌具有机械性伸张能力。

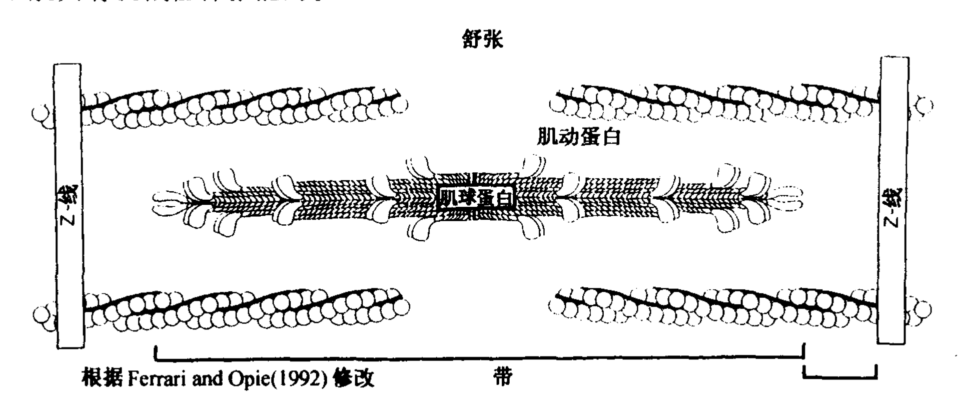


图 3-1　收缩性蛋白质在舒张时的图解。粗的肌球蛋白纤维从中央向两侧伸展，并位于细的肌动蛋白之间。后者在肌原纤维的两侧从 Z 线向内伸展。心肌收缩时，肌球蛋白头部和肌动蛋白纤维相互作用，使 Z 线彼此靠近。经允许，根据 Ferrari and Opie（1992）对此图做了修改。

肌球蛋白和肌动蛋白的纤维互相重叠的部位名重折光（anisotropic）（A）带或称暗带，在其两侧为单折光（isotropic）（I）带或称明带，明带只含肌动蛋白纤维。这些带具有不同的折光性状，A 带的折光性比 I 带强。在每一个 A 带的中央，有一个比较光亮的区域，名曰 H 区（德文 *helle* 的缩写，意为清亮）。在 H 区只有肌球蛋白，因为在此区域缺少粗纤维和细纤维的重叠。每一个 H 区又含有一个中央暗区，名 M 线（M line），它含有 M 线蛋白质，横向穿越各纤维，以使其保持正确的位置。

心肌横桥周期（crossbridge cycling）是指肌球蛋白头部和肌动蛋白纤维间相互作用的全部过程（图 3-3）。来自传导系统的电波，到达心室肌，引起胞质溶胶内钙的增加，

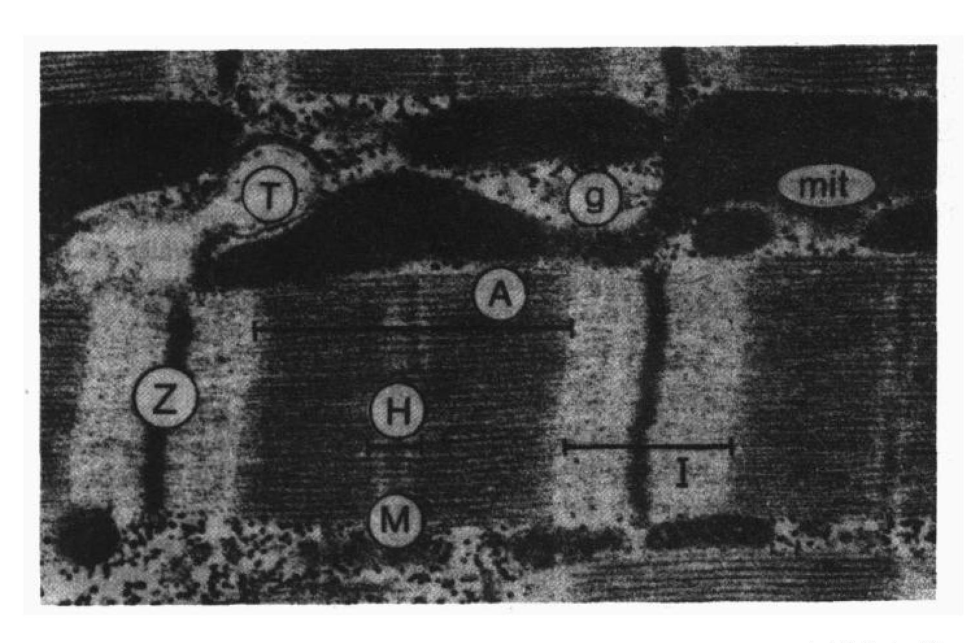


图 3-2 肌原纤维和肌(原纤维)节。大鼠头肌(papillary muscle)的纵切面。显示肌原纤维的水平排列,组成肌(原纤维)节(见卷首插图)。注意:肌原纤维之间夹有许多线粒体(mit),T 管(T)在 Z 带水平 上穿入肌肉。这个二维图像不应掩盖Z线实际上是"Z盘"这个事实。关于A、I和H带的描述,见正文。M,M 带;g,糖原颗粒×32 000。经 Dr. J Moravec, Dijon(法国)同意。

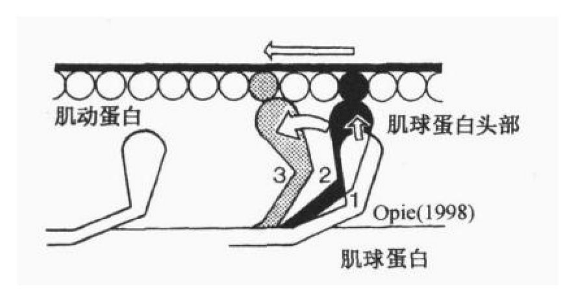


图 3-3 心肌横桥收缩位相。肌球蛋白头部和肌动蛋白在收缩期相互作用的图解。肌球蛋白屈曲并和肌动蛋白纤维中的一个单元(黑色)发生相互作用。在屈曲时,这个单元向前移动(新位置用点状圆圈表示)。随后,肌球蛋白头部松弛,从而可以起始另一个周期。有许多不同的肌球蛋白头部发生反应,有的在屈曲,有的在伸展。在收缩期发生的全部过程都需要钙离子的存在。

从而启动横桥周期。随着肌动蛋白向内朝肌节中心滑动，使 Z-线彼此靠近，从而肌原纤维缩短。当 ATP 附着于肌球蛋白头部时，即开始舒张。

线粒体

线粒体在每一个肌细胞内含有很大的比例（表 3-3)。它们挤在肌原纤维之间，这大概可以使能量供应的主要来源靠近利用能量的主要部位。线粒体常被喻为细胞的发电

站，产生细胞赖以存活并发挥功能的能量（例如ATP）（图3-4）。大部分与产生能量有关的分子结构都位于含有嵴（cristae，拉丁文：*crista*，冠）的多重折叠的内膜上。和其他细胞膜相比，嵴占据线粒体大量的膜区（表3-4）。位于这个部位的酶，促进三羧酸循环的活性，这是最早由诺贝尔奖得主Sir Haus Krebs所发现的。将氢原子传递给氧时释放的能量，被用于合成ATP。因而这个反应名曰氧化磷酸化反应（oxidative phosphorylation）。

表3-3　心肌细胞器及其功能[a]

细胞器	所占细胞内体积（%）	功能
肌原纤维	约50[b]，人类约为60[c]	在收缩周期中粗纤维和细纤维相互作用
线粒体	新生儿为16[b] 成人为33[b] 成年男子为23[c]	提供ATP，主要用于收缩
T系统	1[d]	从肌纤维膜向细胞内部传送电信号
肌质网	新生儿为33[b] 成人2[b]	在收缩收期中吸取和释放Ca^{2+}[e]
终池	成人为0.33[d]	钙的储存和释放部位
肌质网的其他部位	网体积的其他部分	钙向肌质网池状结构吸收所经的路程
肌纤维膜	甚低	控制离子梯度。离子和动作电位的通道。保持细胞的完整性。药物、激素和神经递质的受体
核	5	蛋白质合成
溶解酶	很低	细胞内消化作用和蛋白水解
肌浆（胞浆）	12[d]	提供细胞溶胶，在其中发生钙之增加和减少；含有其他离子和小分子
肌质和细胞核	人类为18	基因调控

注意：细胞外间隙占心脏总体积的75%（Brilla et al.，1991）。

[a]大鼠心室肌细胞的组成和功能，附有一些人类的数据，根据Page and McCallister，Am J Cardiol 1973；31：172.

[b] David et al. J Mol Cell Cardiol 1979；11：631.

[c] Schaper et al. Circ Res 1985；56：377.

[d] Page and McCallister．Am J Cardiol 1973；31：172.

[e] Page and Surdyk-Droske. Circ Res 1979；45：260.

表3-4　心室细胞膜的面积[a]

	膜面积/细胞体积（$\mu m^2/\mu m^3$）
肌纤维膜外膜	0.3
肌纤维膜外膜+T小管	0.4（或更多）[b]
肌质网	1.2
线粒体嵴	11.0

[a]根据Page and McCallister. Am J Cardiol 1973；31：172.

[b]其他学者估计T小管可使面积/体积比增加几倍。

除产生ATP外，心肌线粒体还有其他重要作用。它们具有蓄积钙的潜力。这个功

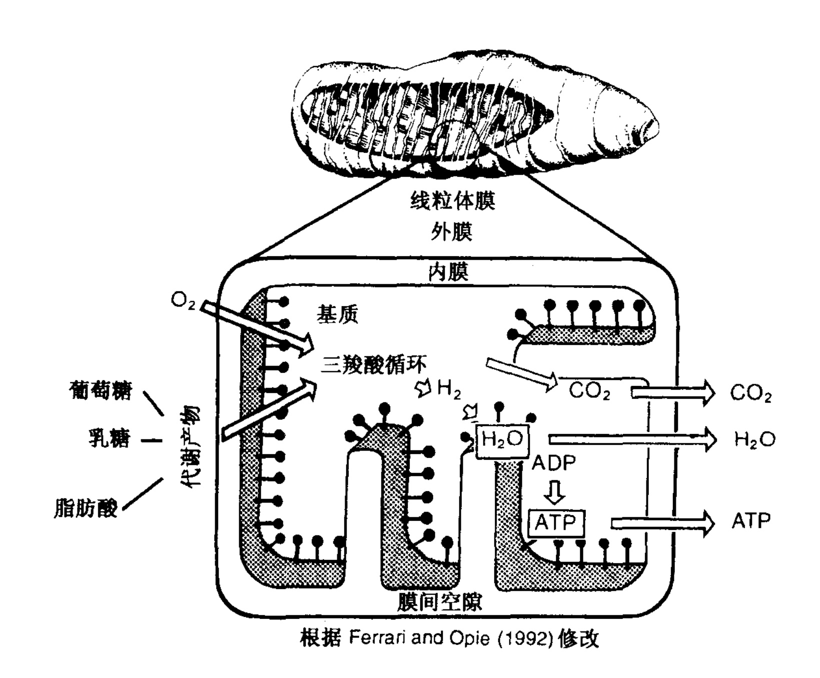


图 3-4 线粒体结构与功能。本图显示传统的蚕状线粒体结构。在产生 ATP 时，来自主要原料经过分解的代谢产物和氧，被线粒体吸收，进入三羧酸循环，以产生 ATP、CO_2和H_2O。位于线粒体内膜上内侧表面的嵴是合成ATP的部位。每个嵴的形状酷似纽扣，从内膜伸出，含有与 ATP 合成有关的酶类。

能可以在钙的超负载情况下，例如严重缺氧时，防止钙的浓度在胞质溶胶中过高。

肌纤维膜和糖萼

由于肌动蛋白和肌球蛋白只在钙的存在下才收缩，从而肌纤维膜的一个主要功能是调节细胞内钙离子的精确浓度。细胞外钙浓度要比细胞内浓度高约 1 000 倍，所以肌纤维膜必须不能使钙通过，而只允许为激发与收缩有关的某些细胞功能所需的微量的钙通过。肌纤维膜也通过其泵和交换器（第 4 章）的作用，保持细胞内液和细胞外液间离子组成的主要差别。在肌纤维膜和细胞外间隙之间是一个“朦胧地带（twilight zone）”或过渡区即糖萼（glycocalyx），其功能似为调节钙离子进入肌细胞。

糖萼是细胞的最外层，主要含有名曰多糖的复合碳水化合物，也常伴有蛋白质（糖蛋白）。后者带有负电荷，以吸引带正电荷的离子，例如钙离子。用实验方法完全去除细胞外钙以后再注入细胞外钙，可以使糖萼从其下的肌纤维膜剥掉（钙颠倒现象，calcium paradox）。失去保护性糖萼可使本来无害的正常浓度的细胞外钙，涌入心肌细胞，造成严重损伤。

类脂双层（lipid bilayer）直接位于糖萼之内，通常被认为这是肌纤维膜的真正成分（图 3-5）。类脂双层和大部分细胞外膜的组成成分是相同的，所以又可以用“细胞质膜（plasmalemma）”之名称命名之。这个膜的主要化学成分为磷脂质（phospholipids），这种类脂具有磷酸基，使亲水的头部和憎水性脂肪酸尾部相连接，后者朝向内侧，彼此相

对。具有这样相反电荷的分子名曰两亲性分子（amphiphiles）（拉丁文：*amphi*，在两侧）。在严重缺血时，肌纤维膜破坏，两亲性分子的释放可改变细胞内电荷的平衡，有潜在的毒性作用。

膜内在（整合）蛋白质（integral proteins）具有高度特化的各种功能。它们通过其氨基酸的侧链和类脂双层中央的类脂尾部相结合，紧密地（名曰“内在、整合”，integral）附着于肌纤维膜。膜内在整合蛋白质控制离子通过肌纤维膜，有的成为离子通道，有的是离子交换器，还有一些是离子泵（见第4章）。

钙结合于肌纤维膜和糖萼外侧结合位点上，它既结合于肌纤维膜类脂双层外层含磷酸基的复合性类脂上，也以更为扩散的方式结合于糖萼的负电荷的蛋白质上（图3-5）。Langer（1985）发现，被换置的钙的量和收缩时的力成正比。他认为，当电兴奋波通过肌纤维膜时，某些结合于表面的钙则进入细胞以协助激活收缩。兴奋波以某种尚未了解的方式，使得这类结合状态的钙得以通过具有钙通道作用的膜内在整合蛋白质进入细胞内。

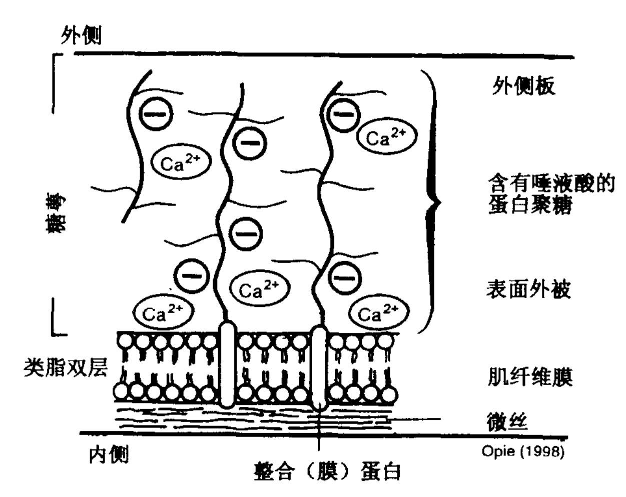


图 3-5　类脂双层和糖萼。糖萼上主要为负电荷，可和带正电荷的钙离子相反应，从而可以对极高的细胞外钙浓度起缓冲作用。

通道和离子输送

离子选择性通道是膜蛋白质的例子。当电兴奋通过心肌传播时，通道打开，使微量的钠、钙和钾离子有控制并有顺序地通过对这些离子本无通透性的肌纤维膜。这种高度调控的一系列电荷（或电位，potential）的变化名曰动作电位（action potential）。

钠通道首先打开，以很快的速度使带正电荷的钠进入，从而诱发同样快速的动作电位上扬的一击（upstroke）。钙通道对钙离子的进入相对有选择性，它发生得比较慢，是在大部分钠的快速进入已经停止以后。钙的进入至少和动作电位的平台期（plateau）有一部分关系。钾通道在数量和功能方面甚为复杂，但其中有些在动作电位平台期之末打开，使正电荷通过肌纤维膜，从而使动作电位停止。虽然每一种动作电位功能甚为复杂，但可适当地简括如下：钠通道的开放是电兴奋快速向全心脏传播的关键。通过快改

变肌纤维膜的电荷，钠的进入造成脉冲向前传播的适合条件（见第 4 章）。钙离子的进入与收缩期的触发有关（见卷首插图）。钾离子的外流，可恢复细胞膜的正常电荷，准备心肌细胞进入下一轮的去极化波。

横小管系统

肌纤维膜不但包被于心肌细胞之外，而且也穿入细胞内间隙，形成一系列管状内陷结构（图 3-6）。“正是通过 T 小管（T tubules），才使细胞内和细胞外领域保持密切接触，而不需要融合在一起”（Ferrari and Opie，1992）。



图 3-6　T 小管系统。电子显微镜冷冻断裂技术显示，广泛的 T 小管网分布于线粒体（M）之间，并在 Z-线穿过成排的肌节。T 小管的管腔和细胞外间隙相通，并使细胞外液进入心室肌细胞。关于 T 小管和肌质网（SR）之间的关系，可参阅卷首插图。原始放大 × 31 580。来源于 Scales（1981）。

T 小管的特征可归结如下：

1. 由于小管是细胞表面的延伸，并且有相同的超微结构，它可以增加细胞表面区域，至少达 30%（表 3-4），或可能更多。这可以促进兴奋传入细胞之内。
2. 位于细胞表面的 T 小管的管腔较为宽广，这可以保证含于细胞外间隙中的氧和营养物质的充分补给，得以输入细胞内间隙。然而，T 小管中的液体和细胞内间隙液体成分并不完全相同。这是因为它们之间的交通不是完全自由的。

3. T 小管含有某种类型的钙通道，即 L-型通道。它对电兴奋波发生反应，使钙离子进入，以激活肌质网（SR），释放更多的钙（见下节）。

小窝（拉丁文：*caveola*，小穴）是从肌纤维膜向内下陷的部分，以增加膜表面积，在心肌发育时，小窝可发育成 T 小管（Forbes and Sperelakis，1995）。

肌质网

肌质网（sarcoplasmic reticulum，SR）在调节细胞内钙离子的移动方面甚为重要。用超速离心法可从适当处理的心肌细胞分离出心肌 SR。分离出来的 SR 呈小泡或颗粒状。它们仍保持积极传递并释放钙的能力，这对心肌收缩和弛张的调节是至关重要的。储存于 SR 中的钙离子的释放，是由于较为少量的钙离子从 T 小管的进入而引起的。随着胞质溶液中钙离子的增长，横桥周期即被启动。SR 重新摄入钙离子，使胞质溶液中钙离子浓度下降，以引起舒张。在解剖学上，SR 为纤细的网状结构（拉丁文：*neticulum*，小网），散布于肌细胞全体，以其类脂双层为分界，后者和肌纤维膜的类脂双层相同。有一部分 SR 紧密地靠近 T 小管（图 3-7）。在此部位，SR 的小管扩张呈泡状膨大，仍然中空，它们位于沿肌纤维膜之内侧，或围绕于 T 小管（图 3-7）。SR 的这些扩张区域具有几种名称：肌膜下池（subsarcolemmel cisternae）（拉丁文：篮子）或连接组

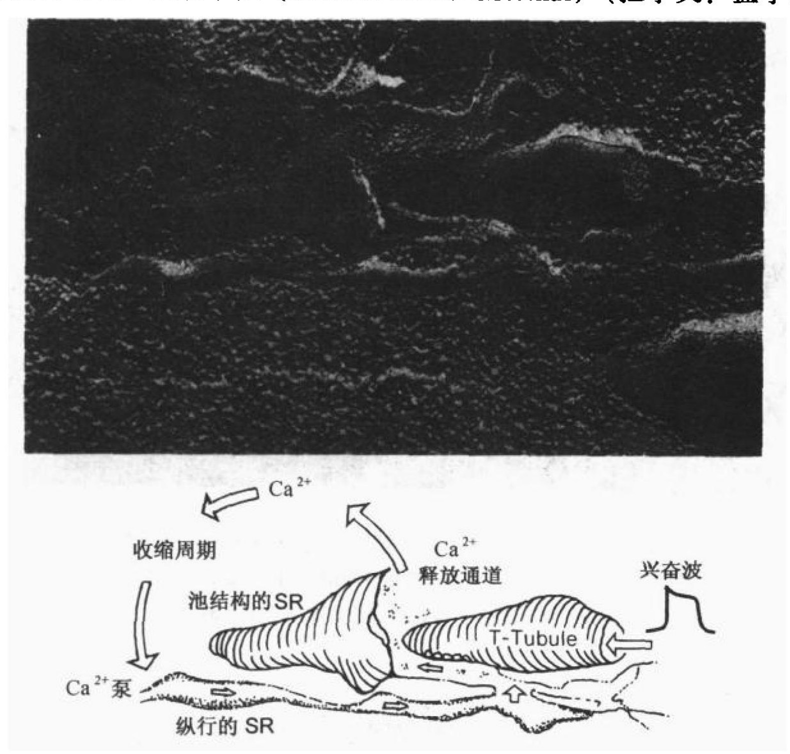


图 3-7　钙的动力学和胞质网。钙从胞质网的池结构或连接组件释放很快。在心脏，钙的释放由于钙从 T 小管之进入而加强，在 T 小管周缘围绕着 SR。钙之吸收引起收缩蛋白之弛张，这大概是通过SR的细管网进行的。原始放大 × 86400。来源于 Scales（1981）冷冻断裂电子显微镜图。

件（junctional components）。有时，这种池状结构成对排列，并跨越于 T-小管。这三个组件组成三连体（triads）。若一个池结构和 T 小管组合就形成二连体（diad）。这些结构的功能是释放钙，以启动收缩周期（图 3-8）。由于在接合部位形成小的电子致密的足底部（electron-dense feet）而使池结构和肌纤维膜的接触更为紧密。足底结构子又名连接通道复合体（junctional channel complex），人们认为，它可以促进 T 小管和 SR 之间的交通。从而，当去极化波到达 T 小管时，只需把它的信使（钙）通过一个极短的旅程，跨越脚底部间隙，到达 SR 的钙释放通道，而启动收缩的钙就可以从这里发源。

SR 的第二部分为纵向或网状 SR，含分枝的小管（见卷首插图），这一部分和从胞质溶胶吸取钙以及启动舒张有关系。在舒张期的开始阶段，位于 SR 这个部位的钙泵，快速把足够的钙从胞质溶胶传至内部。人们认为，这样的钙沿 SR 的纵行小管流动，到达池结构，随后又因下波的去极化作用而被再释放（注意：SR 的这些纵行小管和 T 小管的功能完全不同）。

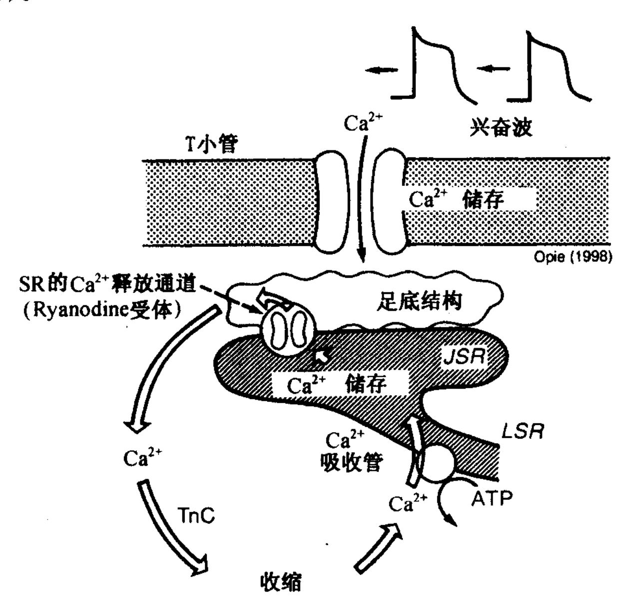


图 3-8　钙诱导的钙释放作用。沿 T 小管扩散的去极化波穿过 T 小管的类脂双层释放钙离子，随后又通过 S R 的钙释放通道释放更多的钙离子。参看 Forgensen et al (1988)。

JSR：functionalsarcoplasmicreticulum，指肌纤维膜下池或连接组件，见正文（译者注）。

LSR：longitudinal sarcoplasmic reticulum，指纵向或网状 S R，见正文（译者注）。

细胞核

心肌细胞通常只含有一个核，但也可有含两个或多个核的细胞。细胞核通常位于细胞的中央，约占细胞体积的 5%。几乎每一个肌细胞为保存和修复其结构所需要的全部遗传信息都保存于细胞核内。每一个核有一包膜包绕，这是由两层膜形成的，每一层厚

约 10nm。包膜含有许多小孔。人们认为，这些小孔与化学物质有选择地进出细胞核有关。

细胞核的主要功能是对组织的保持和修复功能进行调控。这些功能所需的遗传信息储存于 DNA 的碱基序列。蛋白质的实际合成过程是由胞质溶胶中名曰核糖体（ribosome）的甚小的颗粒结构所完成的。这里应当有一个系统，使储存在基因中的编码信息传递到核糖体上进行氨基酸组装工作的部位。这种信息传递作用是由信使 RNA（messenger RNA，mRNA）完成的。它们携带着所需的编码信息，通过核膜孔，从核释放出来。mRNA 再和胞质溶胶自由存在的核糖体相结合，或与名曰粗面内质网（rough eu-



图 3-9 闰盘。闰盘连接相邻的心室心肌细胞。闰盘的作用在于锚定肌动蛋白纤维，把细胞连接在一起，并在细胞间进行交通。A：插入黏附肌膜（fascia adherens）的肌动蛋白纤维；GJ：间隙连接（gap junction）（见图 2-6）。原始放大×43 000。蒙法国 Dr. J. Moravec，Dijon 同意。

doplasmic reticulum）的网状系统相结合。这些发生结合的核糖体，排列在内质网的外侧，形成表面粗糙的外观（注意：内质网和 SR 之间的重要区别）。这样，来源于核内的 mRNA 分子使核糖体判定所需要的特定氨基酸序列。另一种 RNA 名转移 RNA（transfer RNA），为核糖体提供激活形式的所需氨基酸，在核糖体上结合为 mRNA 指令的氨基酸序列。蛋白质组装以后，即进行折叠，和其他蛋白质序列结合，分布于全细胞。

高尔基体（Golgi apparatus）在功能上和内质网有关系。它对于预计要从细胞分泌的蛋白质，或组装于溶酶体或细胞膜上的蛋白质，进行加工和最后修饰。

心肌细胞之间的交通

在相邻的心肌细胞的两端彼此相接的部位，肌纤维膜发生特化，其性质发生变化，形成闰盘（intercalated disk）（图 3-9）。闰盘的主要部分是肌动蛋白纤维插入肌膜黏着连接（fascia adherence junction；拉丁文：*fascia*，带；即黏附肌膜）的部位。有些肌动蛋白实际上可以穿过闰盘上名曰点状桥粒（spot desmosome，拉丁文：*desmo*，带）的显微区域，后者大约占闰盘表面的 1/20。所有这些结构都可使心肌细胞之间具有机械完整性。从而，使一个肌细胞的收缩力可以和相邻肌细胞的收缩力相互协调。

间隙连接（gap junction）是通过闰盘使一个细胞的胞质溶胶和另一个细胞的胞质溶胶相互交通的显微通道。这些结构又名结合连接（nexus junction；拉丁文：*nexus*，结合）。闰盘上大约有 5% 的部分在相邻的细胞表面之间的空隙减少到只有 1 或 2nm，在此部分形成显微通道，使相邻细胞的表面之间发生连接（图 3-10）。这些连接子（connexons）大概在细胞之间可以传送小分子和离子，并形成低阻力的电通道。现在间隙连接蛋白（connexins）的分子结构已经被鉴定（Kanter et al., 1992）。去极化电流可以通过连接子在细胞之间直接传播。这可以说明，心脏是作为一组具有相同行为的细胞，名

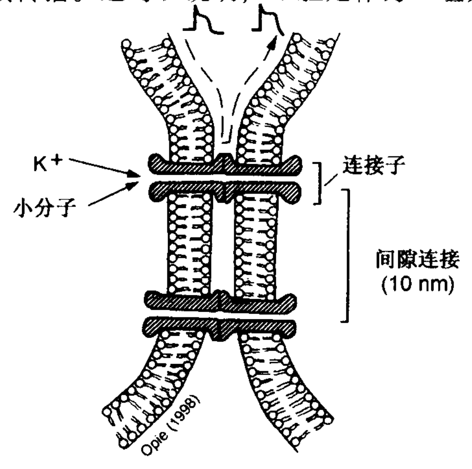


图 3-10 间隙或结合连接。在此部位，相邻细胞之间的距离减少到只有 1 或 2 nm。注意这里显示的连接子或显微通道可使细胞相互交通，这在浦肯野细胞最为明显。

曰合胞体（syncytium；拉丁文：*syn*，在一起，cytium，细胞），完成心脏功能的。连接子对于胞质溶胶中钙浓度异常增高非常敏感。这常发生于缺血情况，接着，连接子就把受损的细胞封闭。间隙连接也可发生于相邻心肌细胞的侧面，形成侧面连接，完成侧面的交通。细胞与细胞的边侧连接在心房很是常见。

心肌细胞的细胞骨架

细胞骨架（cytoskeleton）这个名词包括把收缩系统连到细胞上去的蛋白质，使肌节彼此相连的蛋白质和使细胞及其细胞外结构相连的蛋白质（表3-5）。细胞骨架也包括微管系统（microtubular system），其中有微管蛋白（tubulin）。

表3-5　细胞骨架基质的主要蛋白质

名　称	连接的部位	分子的性状	功　能
桥粒蛋白（desmin）[a]	Z线，肌原纤维附着于肌纤维膜。是中间纤维的主要部分	MW 55kDa，较易弯曲，空心，粗7～11nm	是一种中间纤维的蛋白质，连接Z-线，防止肌原纤维节（肌节）在收缩时滑动
黏着斑蛋白（vinculin）[a,b]	位于肌原纤维与Z线和闰盘附着处；在血管平滑肌细胞（VSM）位于密带（dense bands）	MW 122kDa，似线上系着气球；球状头部8nm，尾部19nm	结合部位：黏着斑蛋白—黏着斑蛋白，α-辅肌动蛋白，踝蛋白
N-钙黏着蛋白（N-cadherin）[b]	肌膜黏着连接	MW 135kDa，糖蛋白，钙依赖性	穿越细胞外间隙连接相邻的细胞
整合蛋白（integrin）	穿越细胞膜的蛋白质，带有细胞表面黏着受体	MW 130～160kDa，外侧球状头部具有配体结合受体（ligand binding site）含有踝蛋白受体的小的细胞内区域	细胞内结合踝蛋白，细胞外结合胶原纤维、层黏连蛋白（laminin）和纤连蛋白（fibronectin）
踝蛋白（talin）[b]	与整合蛋白结合	MW 213kDa，是伸长的蛋白	把整合蛋白及黏着斑蛋白连接于闰盘
α-辅肌动蛋白[b]	Z带；VSM细胞中的致密小体和致密带	MW 95kDa，杆状，直径约为4nm，长度40nm	把肌动蛋白纤维尾部连接于Z带并交叉连结肌动蛋白丝；在VSM细胞把肌动蛋白连接于致密小体
细系蛋白（filamin）[c]	Z带和闰盘；在VSM细胞中靠近肌动蛋白	MW 270kDa	支持肌动蛋白-中间纤维系统
钙影蛋白（calspectin）[d] =幽灵蛋白（spectrin）	肌纤维膜，闰盘，Z带	α和β亚单位；杆状四聚体，各约为240kDa	把桥粒蛋白连接于细胞膜

VSM：血管平滑肌；MW：分子量。

[a] Schaper et al，Circulation 1991；83：504.

[b] Ganote and Armstrong. Cardiovasc Res 1903；27：1387.

[c] Hüttner et al . Camilleri（ed）. Diseases of the Arterial Wall. London：Springer-Verlag，1998；3..

[d] Yoshida et al. Circ Res 1995；77：603.

除肌动蛋白和肌球蛋白外，肌细胞还含有中间纤维（intermediate filament），其直径约为10nm。含有不同的蛋白质，包括桥粒蛋白（desmin）（图3-11）。这是组成三维空间的相互连接的横向和纵向纤维，在Z带的水平围绕肌原纤维形成环状带。这样可以在Z带之间形成侧面的相互连接，并联结桥粒。α-辅肌蛋白（α-actinin）使肌动蛋白插入Z带的部位结合成为三维空间的排列（array）（图3-12）。

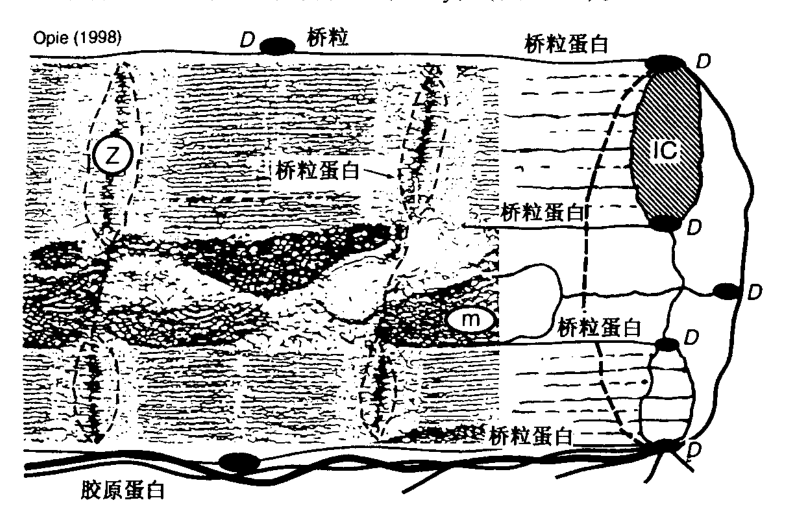


图3-11 心肌细胞中的桥粒蛋白。注意：桥粒（desmosome）（D）由桥粒蛋白（desmin）连接，它沿闰盘（IC）连接细胞膜。桥粒蛋白既呈纵向分布于肌纤维之间，也在Z带呈横向环绕肌纤维。M：线粒体。

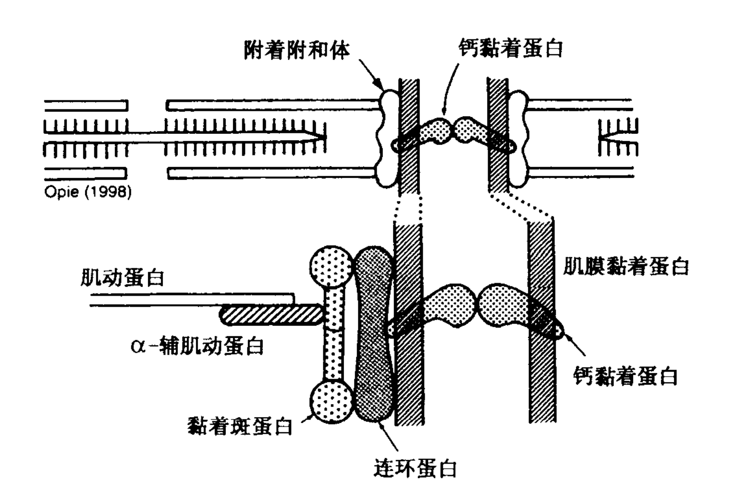


图3-12 肌膜黏着连接的蛋白。肌膜黏着连接（baoeia adhereus）的蛋白连接心肌细胞的末端。N-钙黏着蛋白（A-CAM，细胞黏着分子）是钙依赖性的，连接两个相邻的闰盘。黏着斑蛋白（vinculin）连接其他黏着斑蛋白（或名曰α-连环蛋白，α-catenin）、α-辅肌动蛋白和踝蛋白（talin），从而使肌动蛋白的纤维固定在黏着连接上。

细胞黏着分子（A-CAM，cell adhesion molecule）又名N-钙黏着蛋白（N-cad-

herin)，穿越细胞外间膜，连接相邻的肌细胞，这是细胞之间黏着连接的重要结构蛋白质。黏着斑蛋白（vinculin）是长形分子，甚似绳上系着气球，它含有供其他黏着蛋白斑分子和α-辅肌动蛋白的结合点（图 3-12）。通过 α-辅肌动蛋白这样的分子，黏着斑蛋白结合于肌动蛋白的纤维，又通过其他有关的分子（可能包括 α-连环蛋白，α-catenin），在黏着连接处和 N-钙黏着蛋白相结合。从而，黏着斑蛋白组成似肋骨样的网，在肌纤维膜之下，帮助它与 Z 线相结合。在持续 120 min 以上的缺血状态时，黏着斑蛋白被破坏。这可使肌纤维膜更容易破裂，从而释放细胞内酶，加速细胞的死亡。整合蛋白（integrin）是横向的膜蛋白，它使收缩系统和 Z 线连接于细胞胶原基质（collagen matrix）（图 3-13）。当发生一过性缺血，随后有再灌流时，细胞骨架的另一个蛋白质，钙影蛋白（calspectin）发生损伤，这可能和再灌流性心脏休克（reperfusion stunning）有关系。

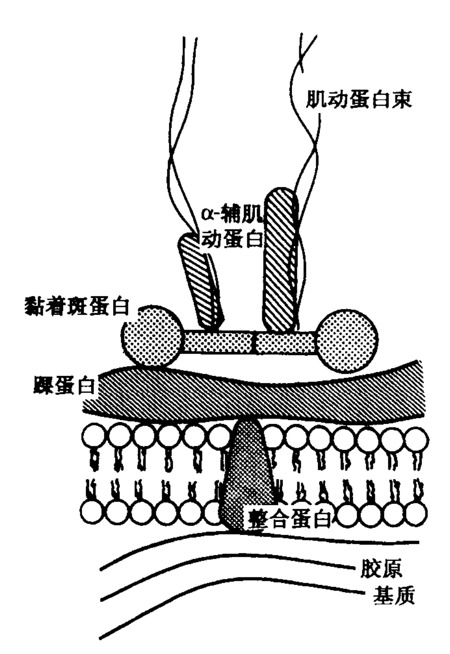


图 3-13　细胞和基质结合的重要蛋白质。整合蛋白系跨膜蛋白，把黏着斑蛋白和踝蛋白结合于胶原基质。来源于 Ganote 和 Armstrong（1993），经允许，进行了修改。

心肌的结缔组织

虽然人们已经知道，心肌的结缔组织围绕心脏的细胞成分，把它们结合在一起，对心脏起重要机械支持作用，然而这个网络还可有附加的而且是重要的代谢功能。结缔组织，又可称为细胞外基质（extracellular matrix），大部分由纤维母细胞产生，含有胶原蛋白（collagen）和其他重要的基质蛋白（表 3-6）。胶原蛋白是心肌组织硬度的主要决定因素。若是异常蓄积，可使心肌硬度异常增加，从而改变心肌的功能。在煮沸时，胶

原蛋白变为凝胶，这可解释其名称的来源（希腊文：*glue + production*，胶 + 产生）。纤维组织的形成可被肾素-血管紧张肽-胆固醇系统（renin-angiotensin-aldosterone system）所调节，其中包括局部产生血管紧张肽Ⅱ（Weber et al.，1995）。胶原蛋白组装成为胶原纤维（collagen fibers），它们位于细胞外间隙，心肌细胞即位于其内（图 3-14）。胶原纤维从细胞表面伸展到组织骨架，也从细胞伸展到细胞。这些细的纤维和细丝形成支架，使肌原纤维固定在其位置上。因此肌原纤维收缩的模式是整齐有序的。胶原基质大概在疾病状态下可限制心脏能够扩张的程度。心肌胶原蛋白的主要类型为Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白。Ⅰ型胶原蛋白组装成粗的束状结构，甚至在体积超负载的心脏（volume-overloaded heart），也有足够的强度抵御张力的牵拉。Ⅲ型胶原蛋白和Ⅰ型胶原蛋白发生交联。另一种胶原蛋白为Ⅳ型胶原蛋白，是基底膜（basement membranes）的主要成分。在此部位，它附着于糖蛋白性纤连蛋白（fibronectin）和层黏蛋白（laminin）。从理论上来讲，在疾病状态下，胶原蛋白的增加以及纤维化作用，与心肌硬度的增加及收缩与舒张功能的抑制有关系（Conrad et al.，1995）。

表 3-6　细胞外基质的主要蛋白质

名　称	连接的部位	分子性状	功　能
胶原[a]	胶原基质（图 3-11）	MW 95～180kDa，3 条多肽链形成螺旋结构，每个多肽链约含 1000 个氨基酸 Ⅰ型：粗纤维；胶原的 Ⅲ型：较细的纤维，占全体的 10％	连接肌细胞防止过度的伸拉，从肌纤维向心室壁传布力量。对主动脉提供弹性。过量时引起心肌纤维化和收缩功能失常。决定心肌硬度
纤连蛋白[b]	细胞外基质	两个大链，由二硫键相连；MW 各为 200 kDa	是组装包括胶原在内的其他基质蛋白的基本网架[d]
弹性蛋白（elastin）[c]	血管壁，心内膜下的心肌	MW 约为 104kDa，在亚单位有弹性连接	动脉基质弹性的主要来源。在动脉粥样硬化时，脂质增加

MW，分子量。

[a] Weber et al. J Mol Cell Cardiol 1994；26：279.

[b] Coller. In：Fossard et al.（eds）. The Heart and Cardiovascular System 2nd ed. New York：Raven，1991；266.

[c] Robert and Birenbaut. In：Camilleri（ed）. Diseases of the Arterial Wall. London：Springer-Verlag，1989；46.

[d] Knowlton et al. J Clin Invest 1992，89：1060.

弹力纤维（elastic fibers）　含弹力蛋白（elastin）（图 3-6），位于和胶原蛋白甚为靠近的部位，例如，围绕胶原骨架，位于毛细血管表面和环绕肌细胞。这些弹力纤维在性状上甚似合成的橡胶，和心肌弹力有一部分关系。与弹力有关的另一个成分在肌横桥（crossbridges），所以，当收缩期肌横桥相互作用时，心肌变为较少弹性。第三个弹性成分为肌联蛋白（titin）分子，它使肌球蛋白纤维和 Z 带相连。

糖蛋白质（glycoproteins）　又名蛋白聚糖（proteoglycans），具有一个或多个附着的糖链，例如软骨素（chondroitin）和硫酸乙醇肝素（heparan sulfate），还有纤连蛋白及层黏连蛋白。此外还有各种生长因子，包括胰岛素生长因子、纤维母细胞生长因子、转

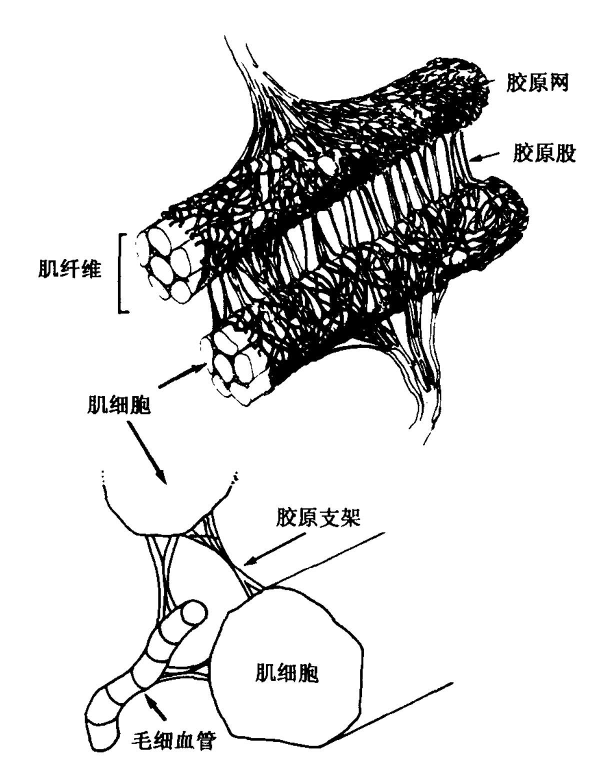


图 3-14　正常左心室的胶原基质。分组的心肌细胞由胶原形成的网（collagen weave）结合在一起，名“肌纤维”（myofibers）。肌纤维通过胶原股（collagen strand）彼此连在一起，而在肌细胞之间和附近的毛细血管之间，则由胶原支架（collagen struts）所填充。胶原蛋白是白色纤维样物质的主要蛋白质。在煮沸时，胶原蛋白变为凝胶样胶冻，这可以解释其名称之由来。根据Weberetal(1987)和 Salzmann et al（1990）进行了修改。

化生长因子 β 以及血小板衍生生长因子等。纤连蛋白是一种糖蛋白质，可影响细胞的性状，包括生长及激素的修复作用。这是通过和细胞表面的纤连蛋白受体的相互作用来完成的。因此，在心肌栓塞以后，纤连蛋白增加，可能是由心脏纤维母细胞合成的。心脏纤维母细胞（cardiac fibroblasts）是间充质细胞，它们具有产生细胞外基质各成分的潜在能力，包括胶原蛋白质和纤连蛋白质。这是由于对生长因子和血管紧张肽Ⅱ发生反应而产生的。层黏连蛋白是基底膜的糖蛋白，其分子量几乎为纤连蛋白质分子量的一倍，含有 3 个亚单位，用二硫键连在一起。

基质的金属蛋白质（matrix metalloproteins）　包括各种酶类，它们可以裂解为各型的胶原蛋白（胶原蛋白酶类，collagenases）以及细胞外基质的其他成分，其中包括层黏连蛋白、纤连蛋白及其他糖蛋白。由于生长因子、血管紧张肽Ⅱ和醛固酮引起的细胞外基质的合成作用，和金属蛋白质引起的降解作用之间的平衡，对于心肌的机械性状及其功能具有重要的意义。

心房细胞

心房之收缩，帮助左心室在舒张期充盈（图 1-2）。这样所需的收缩力量比较低，因为左心室舒张期压刚到零以上。因此，和心室肌相反，心房肌并不具有突显的肌原纤维及其他和收缩有关的结构，例如 T 小管就较为稀少。心房细胞较心室细胞小，呈椭圆形，而不是杆状（表 3-1）。在心房中还有突显的胶原基质，这可有助于避免心房过度扩张。为了有利于电兴奋波快速传布全心房，在细胞之间具有边对边和末端对末端的连结。除此以外，在心房内是否具有特化了的传导途径问题，目前人们的意见仍相互矛盾。

血管平滑肌细胞

这种细胞的主要功能是保持血管张力，以调节周缘血管阻力。有两种类型的收缩，即位相性（phasic）和强直性（tonic）收缩。后者为持续性的。血管平滑肌细胞与心肌细胞在几个方面有所不同（图 3-15）。首先，它们略显纺锤流线型，这可以使它们便于形成动脉的肌肉管道。这些细胞的长度为 100～500μm，直径为 5～6μm。它们具有很大的表面对体积比。此外，由于出现众多的，而且突显的表面泡状结构（小窝，caveolae），致使这个比例更为加大。这些小窝大约和心肌细胞的 T 小管有相同的功能，把表面的电荷传达到 SR。和心肌细胞的第二个区别在于血管肌肉细胞不需要对去极化波快速发生反应，因为收缩和舒张都很缓慢。从而 SR 的发育不佳。虽然如此，SR 仍然是调节胞质溶胶中钙浓度的主要细胞器。其他细胞器和收缩纤维的排列也不一样，例如，高尔基复合体、线粒体和溶酶体等细胞器主要排列于肌浆中心（sarcoplasmic core），围绕着细胞核（Forbes，1995）。

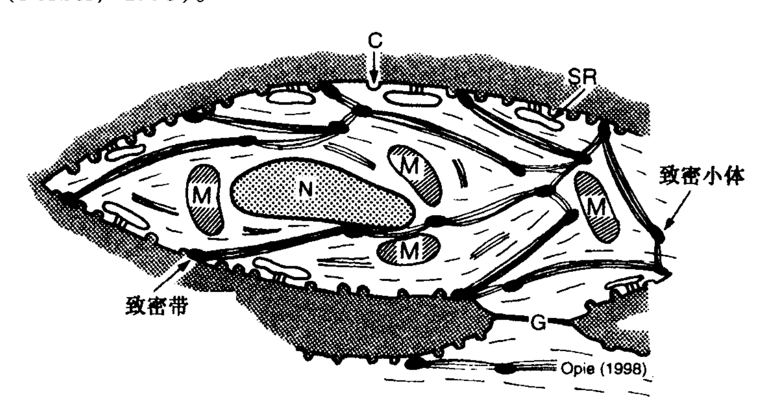


图 3-15　血管平滑肌细胞的结构。注意：无明显的肌横纹，具有明显的小窝（caveolae）（C），线粒体相对减少（M），致密带或致密小体（dense bands or bodies）（DB）和相邻细胞间的间隙连接（gap junctions）G。

肌丝（myofilaments）位于细胞最周缘的部位，远离中央的细胞器。在这个周围肌

浆区域，无明显的横纹构型，这和心肌细胞不同。一般讲来，肌丝都是纵向排列的，这在血管肌肉细胞中也应一样，但是其确切的构型尚未得到证实。肌丝含有三种类型的细丝：细的肌动蛋白纤维、粗的肌球蛋白纤维和中间纤维。肌动蛋白纤维的直径为5～8nm，与直径为15～20nm的肌球蛋白纤维一起分布于肌浆之内。中间纤维直径约为10nm，主要含名曰波形纤维蛋白（vimentin）的蛋白质。人们认为，这类纤维组成血管肌肉细胞的骨架。

肌丝常组成束状并插入致密小体（dense bodies），这相当于心肌细胞的Z线。有些致密小体在胞质溶胶中自由浮动，其他的致密小体则位于肌纤维膜下，此时常名曰致密带（dense bands）。肌动蛋白纤维插入肌纤维膜下的致密带，可使收缩波从收缩性肌丝向细胞表面传导。致密小体和致密带含有α-辅肌球蛋白（α-actinin），它有助于把肌动蛋白交联在一起，和横纹肌中的Z线一样。并非所有的肌动蛋白纤维都和肌球蛋白纤维连接，并附着于致密小体和致密带上。有些肌动蛋白由交联中间蛋白（cross-linking intermediate proteins）连在一起。对于这些非收缩性肌动蛋白的作用仍不清楚。有一个可能性是，在任何长度上都可以被交联蛋白固定，以完成强直性收缩（tonic contraction）。另一种意见认为，由于对一个信号系统的激活作用发生反应，肌动蛋白纤维可能组成束状，以引起不依赖钙的收缩。这个信号系统和蛋白激酶C（protein kinase C）有关系（见第9章）。反之，对去极化作用发生反应，胞质溶胶的钙浓度增加，激活名曰钙调素（calmodulin）的钙结合蛋白质，使肌动蛋白和肌球蛋白得以相互作用。这可以解释位相性血管收缩（phasic vascular contractions）。对于位相性和强直性血管收缩的分子机制，目前尚不清楚。

根据电生理学观点，动作电位的形状和心肌细胞者不同。从一个较低的负电位开始，其上扬很慢。这是因为，在心肌细胞中伴随快速传导的钠通道，在血管肌肉细胞中的活性很慢。动作电位的平台期并不持久，这一部分是因为钙通道打开的时间短暂。去极化性外向钾流，在停止动作电位和保持静息电位方面起重要作用。这和心肌细胞是一样的。去极化性钙流，不只被电压打开，也可以由于一些受体被占据而打开。这些受体可对血管收缩性兴奋剂发生反应，例如α_1-肾上腺素能刺激或血管紧张肽Ⅱ。

除去其收缩功能外，血管平滑肌细胞还具有一种重要的合成功能。在正常成人的血管肌肉细胞，这个系统是静止的，然而它可以被激活。在血管细胞病理性生长时起重要作用，例如发生了动脉粥样硬化和再狭窄。这些肌细胞含有突显的细胞核，具有自我复制超常增生和过度生长超常增大的能力。这是对一些刺激作出反应而引起的，例如在全身性高血压时发生的持续性动脉内压力。此外，它们产生血管基质中的所有主要成分，包括胶原蛋白和弹力纤维。这些功能在生长和发育期特别明显，这时具有明显的细胞器系统（包括广泛的粗面内质网和高尔基复合体），它们分泌所需的巨分子。

总　结

1. **收缩性心肌细胞的基本单位是肌细胞**，它们主要含有收缩性蛋白质。Z线在肌细胞的两侧。肌动蛋白纤维从Z线向内延伸，并与更粗更长的肌球蛋白纤维交错对插。后者从肌原纤维的中央向Z线延伸，而不能及于Z线。肌球蛋白纤维通过大的肌联

蛋白弹性分子，间接地连于 Z 线。当钙离子到达引起收缩时，肌球蛋白头部发生屈曲，从而移动蛋白纤维，使 Z 线彼此靠近。

2. 细胞内钙离子的调节需要一系列相互作用的反应。细胞外膜或肌纤维膜在其类脂双层中埋藏着特化的蛋白质，形成通道。在每一次兴奋波期间，钙通道可允许比较少量的钙离子进入。电兴奋波通过名曰 T 小管的结构传入细胞内部。T 小管是由于肌纤维膜的内陷而形成的。T 小管紧密靠近储存钙离子的肌质网（池结构或连接组件)。肌质网和 T 小管是由特化的脚底部结构连在一起的 。人们认为，脚底部结构引导钙离子进入肌细胞，通过 T 小管到达特异性受体，引起肌质网释放钙离子。胞质溶胶内钙浓度的增高触发心肌收缩。

3. SR 的纵行部位摄入钙离子引起收缩性蛋白质的舒张。在纵行的 SR 中，钙又返回到池结构的储存部位。等待下一次兴奋波的到达。

4. 细胞间交通，通过位于细胞两端和边侧的间隙连接进行。这是通过微小的名曰连接子的传导通道来实现的。它们调节离子和小分子从一个细胞到另一个细胞的通过。而且，电兴奋波主要是沿间隙连接传递的。

5. 在每一个心肌细胞中都有细胞骨架，它们支持收缩性蛋白质并把它们连在 Z 线上。细胞骨架的其他部分，使肌细胞和细胞外基质相连。

6. 基质中的支持性结缔组织细胞，把肌纤维结合在一起，并对收缩性细胞提供支架。此外，细胞外基质在代谢方面也是活跃的。当支持性结构中纤维组织的量异常增加时，心肌的收缩和舒张就会受到妨害。

离子 7. 在超微结构上，心房细胞和心室细胞不同。心房细胞较小，具有较少的 T 小管和较不突显的肌节。心房细胞的边侧对边侧的间隙连接也很显著。以上这些和心室细胞的区别，可以解释心房收缩力量较弱的原因，而且电兴奋的传导在心房也要比心室的收缩细胞慢得多。

8. 血管平滑肌在形状、超微结构和功能方面都与横纹心肌细胞不同。这些细胞适应于更为缓慢的收缩和舒张节律，并可保持持续性强直收缩。这有利于调节面对心脏泵出血液所形成的阻力。

9. 心脏的传导系统由收缩结构发育不佳的细胞所组成，但已适应于快速传导兴奋（表 3-2)。

复习题（大学生用)

1. 描述肌纤维的主要超微结构特征。
2. 描述在收缩期粗纤维和细纤维相互作用的梗概。
3. 何谓 T 小管？它们在收缩周期中有何作用？
4. 描述肌质网主要功能的梗概。
5. 在超微结构方面，传导细胞和一般的收缩性心肌细胞有何区别？这些传导细胞的名称如何？
6. 在超微结构方面，心房细胞和心室细胞有何区别？对这些区别如何解释？

复习题（进修生用)

1. 肌纤维膜如何保护心肌细胞、防止胞质溶胶中钙超负载？糖萼有何特异性功能？
2. T 小管在启动心肌收缩方面起何作用？

3．肌质网的解剖和功能如何？

4．心房细胞和心室细胞有何区别？

5．在超微结构方面，心肌细胞和血管肌细胞有何区别？

参考文献

1. Brilla C, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension. Role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. *Circ Res* 1991;69:107–115.
2. Conrad CH, Brookes WW, Hayes JA, et al. Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Circulation* 1995;91:161–170.
3. Curry FE. Determinants of capillary permeability: a review of mechanisms based on single capillary studies in the frog. *Circ Res* 1986;59:367–380.
4. Ferrari R, Opie LH. In: *Atlas of the Myocardium*. New York: Raven, 1992;60.
5. Forbes MS. Vascular smooth muscle cells and other periendothelial cells of mammalian heart. In: Sperelakis N (ed). *Physiology and Pathophysiology of the Heart*. Boston: Kluwer Academic, 1995;803–826.
6. Forbes MS, Sperelakis N. Ultrastructure of mammalian cardiac muscle. In: Sperelakis N (ed). *Physiology and Pathophysiology of the Heart*. Boston: Kluwer Academic, 1995;1–35.
7. Ganote C, Armstrong S. Ischaemia and the myocyte cytoskeleton: review and speculation. *Cardiovasc Res* 1993;27:1387–1403.
8. Jorgensen AO, Broderick R, Somlyo AP, Somlyo AV. Two structurally distinct calcium storage sites in rat cardiac sarcoplasmic reticulum: an electron microprobe analysis study. *Circ Res* 1988;63:1060–1069.
9. Kanter HL, Saffitz JE, Beyer EC. Cardiac myocytes express multiple gap junction proteins. *Circ Res* 1992;70:438–444.
10. Langer GA. The effect of pH on cellular and membrane calcium binding and contraction of myocardium. A possible role for sarcolemmal phospholipid in EC coupling. *Circ Res* 1985;57:374–382.
11. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and cellular hypertrophy. *Circ Res* 1991;68:1560–1568.
12. Salzmann JL, Labopin M, Belichard P, et al. Collagen remodelling in cardiac hypertrophy. In: Swynghedauw B (ed). *Research in Cardiac Hypertrophy and Failure*. London: INSERM/John Libbey Eurotext, 1990;293–306.
13. Scales DJ. Aspects of the mammalian cardiac sarcotubular system revealed by freeze-fracture electron microscopy. *J Mol Cell Cardiol* 1981;13:373–380.
14. Weber KT, Clark WA, Janicki JS, Shroff SG. Physiologic versus pathologic hypertrophy and the pressure-overloaded myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(suppl 6):47–49.
15. Weber KT, Sun Y, Katwa LC, Cleutjens JP. Connective tissue: a metabolic entity? *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:107–120.

第二部分

电生理学和心电图

第 4 章

通道、泵和交换器

肌纤维具有两个重要特性：①在细胞内和细胞外环境中，保持离子和酶类的巨大梯度的能力（图 4-1）；和②通过短暂启开和关闭特异性离子通道，对去极化波发生反应的能力。这会引起一些后效应，包括在心肌细胞触发收缩机制的作用。

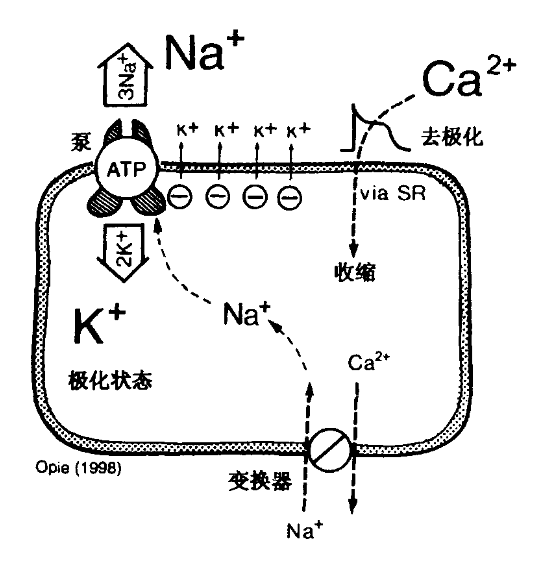


图 4-1 心肌细胞中的离子平衡。 钾离子细胞内浓度远高于细胞外浓度，而钠离子细胞外浓度高于细胞内浓度。这个浓度差是由钠-钾泵来保持的，它利用 ATP 作为能量来源。细胞内钾的高浓度又可促进较少的钾离子透过肌纤维向外扩散，从而在肌纤维膜内形成负电荷，同时也就造就了极化状态。注意：当动作电位导致收缩时，钙离子进入细胞，而已经进入细胞的钙离子的向外输出是由钠-钙交换器来完成的。

在舒张期，电荷不流动时，细胞内侧带负电荷，外侧带正电荷，肌纤维膜呈极化状态（polarization）。伴随着兴奋波，离子发生移动，此时可以失去极性或发生极性逆转，这个过程名去极化作用（depolarization）。去极化的细胞和极化的细胞并列，可使电流在这些具有不同极化状态的细胞间流动，电流进一步传播，使其他相邻细胞也发生去极化作用（见第 5 章）。在去极化作用的起始期，从膜的静息状态的负电位值，改变膜的电位，致使钠和钙离子的电压控制通道（voltage-gated channels）打开，使带正电荷的钠和钙离子进入细胞，这可以解释暂时性的极性倒置现象。在此之后，钾离子向外流

出，是引起复极化（repolarization）的主要因素。在心肌动作电位期间发生的电位变化的顺序大致可分为五个阶段，即0、1、2、3、4期（图4-2）。在浦肯野细胞和心室肌细胞之间可见明显的区别。前者适应于快速传导心肌脉冲，后者适应于产生压力。在快速去极化作用的起始期（0期）。浦肯野细胞达到较高的正值，随后在平台期（2期）到达以前，很快发生去极化（1期）。浦肯野细胞动作电位的全部时间很短，所以在这类纤维中，复极化作用（3期）更快。观察它们相对应的电流（图4-2），可见钠通道在浦肯野纤维中起重要作用，而钙通道在心室肌细胞中起更为突出的作用。这个区别是可以理解的，因为浦肯野纤维的主要功能是快速传导兴奋波，而心室肌细胞的主要功能是进行收缩和产生压力（图4-3）。

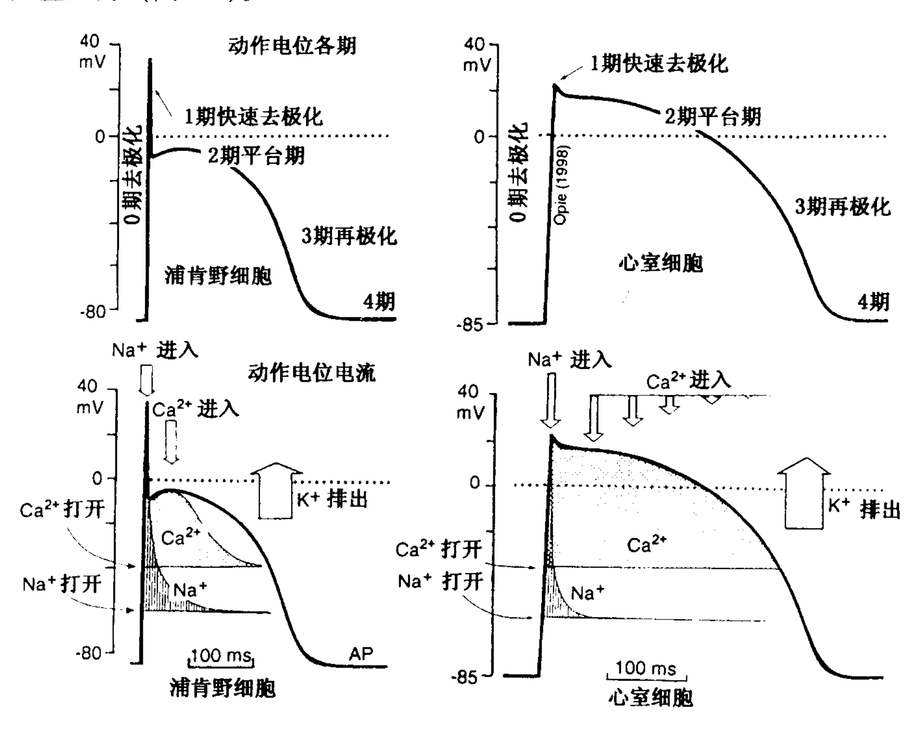


图4-2 动作电位的各期和电流。心脏动作电位的4期（上图）和其相对应的电流（下图）。浦肯野细胞在左侧，心室细胞在右侧。钠离子快速进入和动作电位快速去极化的起始期有关。钙离子进入主要通过缓慢的钙通道。带正电荷的钠离子和钙离子进入以后，细胞完全去极化。随后钾通道打开。带正电荷的钾离子外流可主要解释再极化作用。最后细胞重新进入极化状态。适应于快速心波传导的浦肯野细胞，其0期比心室肌细胞的0期更为突显。心室细胞适应于收缩作用，具有更为突显的平台期和更长时间钙离子进入。

应当强调的是，伴随兴奋波的离子移动只涉及及少数离子跨越肌纤维膜，但是这些离子在细胞内总的含量却是没有改变的。所以在去极化时，钠和钙通道的开启只引起这些离子总量有微小的增加。为了恢复离子平衡，钠通过钠-钙交换器进入时，钙离子要离开心脏细胞。所以，钠的获取既通过钠通道，也通过这个交换系统。这就需要钠-钾泵的工作逆着一个浓度梯度，把钠泵出细胞外。

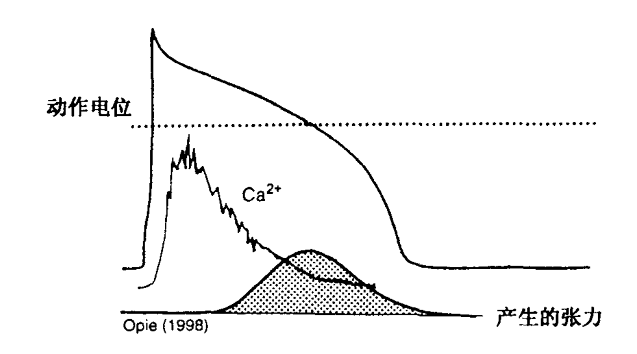


图 4-3　心室动作电位，胞质溶胶钙和产生的张力。注意：在这个豚鼠乳头肌标本中，在 0 期（快速去极化期，图 4-2）和钙的瞬变（transient）开始之间有一个小的延缓，因为钠通道早于钙通道打开。在钙瞬变和肌肉收缩峰（产生的张力）之间的延缓是因为钙离子的浓度必须达到某一临界值，才能触发肌动蛋白-肌球蛋白的相互作用。

静息膜电位

现在我们假设一个静止的细胞，其肌纤维上主要带电荷离子（Na^+、K^+ 和 Cl^-）的浓度是相等的。这样可以有趣地看到，静息膜电位是怎样产生的。现在可以不考虑钙离子，因为它的通透性太低。位于肌纤维上的钠-钾泵（表 4-1）积极传送钾离子进入细胞内，产生细胞内高钾浓度。当钾在肌纤维内表面积蓄的浓度很高时，有些离子就开始重新返回到外表面上，因为在正常情况下，肌纤维对钾离子的通透性较高，即对 K^+ 通导性（conductance）高。随着这些钾离子穿越肌纤维膜，它们就在身后留下了未被平衡的负电荷。这样细胞就变成了极化状态。在心室心肌，这种极化状态的静息膜电位约为 −85mV。在细胞的 K^+ 总量中，只有一小部分与产生静息膜电位有关。为了达到充分去极化，只需要少于 1μmol/kg 的 K^+ 即可发生电位不平衡的移动，而心室肌细胞的含量为 70mmol/kg（表 4-2）。这个明显的怪现象表现为，细胞内部钾浓度很高，这是带正电荷的离子，然后像上面所说的那样，在肌纤维膜的内表面上却带负电荷。

表 4-1　心肌纤维膜上的通道、泵和受体密度的近似值

	每 μm^2 肌纤维膜
钠-钾泵	约为 400
钠通道	16
钙通道（DHP 结合部位）[a]	25
钙通道（L 型）[b]	1.2
钙通道（T 型）[b]	0.1
钾通道	
ATP 敏感的[c]	10
I_{k1}（内向型整流器，inward rectifier）[d]	1
I_k（延迟型整流器，delayed rectifier）[d]	1
β-肾上腺能受体	2
毒蕈碱（muscarinic）受体	6

[a] Aibe and Creazzo. Circ Res 1993; 72: 396～402; Wibo et al. Circ Res 1991; 68: 662～673.

[b] Rose. J Physiol 1992; 456: 267～284.

[c] Nichols and Lederer. J Physiol 1990; 423: 91～110.

[d] Coetzee. Cardiovasc Drugs Ther 1992; 6: 201～208.

其他数据来自 Reuter（1984）和 Colvin et al.（1983）。

表 4-2　正常心肌细胞内外离子浓度

离子	细胞外浓度		室表现浓度或含量 mmol/kg（湿重）	活性或在胞质溶胶内离子化的细胞内浓度 胞质溶胶（mmol/L）	参考资料
	总量（mmol/L）	离子化的（mmol/L）			
Na^+	140	140	40	约为 6	a
K^+	4	4	70	约为 80	a
Mg^{2+}	1.20	0.60	8	约为 0.6～0.9	bc
Ca^{2+}	2.50	1.25	0.6	0.0003～0.001	d
Cl^-	140	140	25	约为 25	e

[a] Dalby et al. Cardiovasc Res 1981; 15: 588. 数值系指活度，见 Lee and Forrard, J Gen Physiol 1975; 65: 695.

[b] Page and Polimeni, J Physiol 1972; 224: 221.

[c] Steenbergen et al. Circulation 1989; 80 (Suppl 11): 19.

[d] Jennings and Shen, Myocardiogy 1972; 1: 639.

[e] Desilets et al. Circ Res. 1994; 75: 862－869.

与此相反，泵出细胞的钠，蓄积在肌纤维膜外表面，并倾向于向内部扩散（图 4-4）。这个扩展过程比钾离子向外扩展要慢得多。这是因为肌纤维膜对钠的通透性要比

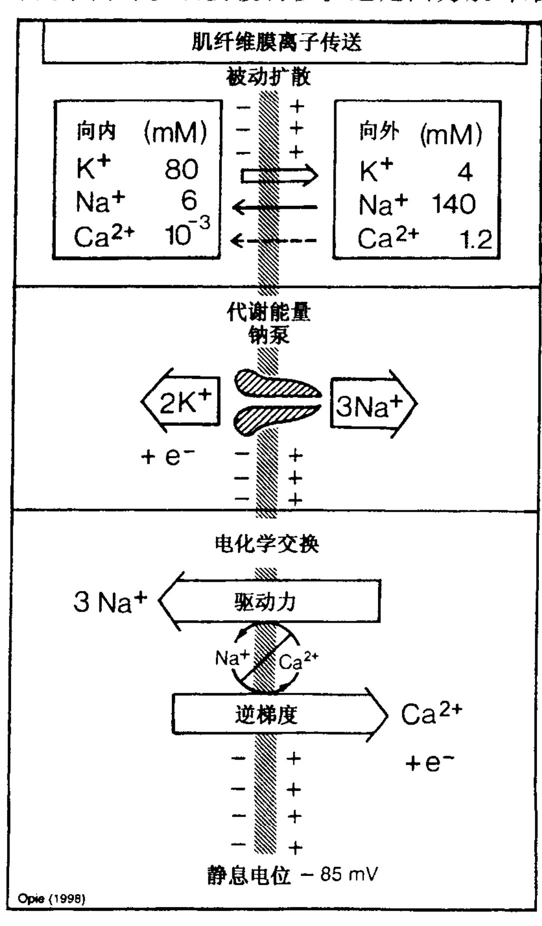


图 4-4　跨越肌纤维膜的非通道离子传递。 注意：被动扩展，Na/Ca 交换和钠-钾泵（钠泵）的作用。细胞内浓度是能自由反应的离子，即有活性的离子的近似值。Na/Ca交换器可根据跨膜的电位和膜的两侧各种离子的相对浓度而发生逆转。关于动作电位期间，通过通道打开和关闭的离子传导，见图 4-2。

对钾的通透性低得多。因此，钠离子对静息膜电位的作用不大。

钠-钾泵也有助于产生静息膜电位。现在从理论上举一个例子。设每毫秒每单位积被泵的离子为 400 000Na^+和 K^+（Woodbury，1963）。假设在泵入细胞内的 400 000K^+中，有 400K^+将扩散至细胞外。与此相反，假设由于钠的通导性比钾的通导性低，只有 4Na^+离子扩散进入细胞，这时，在肌纤维膜内产生的电荷差别为 196 负电荷。电位正是由于这种差别产生的。利用 Nernst 公式可以计算钾对这个电位所起作用：

$$E_m = -61.5 \log K_i/K_o$$

K_o表示外侧钾离子浓度，K_i表示内侧钾离子浓度（表 4-2），E_m表示电位。若外侧钾为 4mmol/L，内侧钾为 140mmol/L，则计算出钾的平衡电位（equilibrium potential）为 -93mV；对于有活性的细胞内 K^+浓度（K^+活性），其最佳值为 80mmol/L，这样计算出的平衡电位为 -78mV。又由于钠-钾泵具有的生电（electrogenic）作用，每泵入 2K^+就会有 3 Na^+泵出，这可以产生达到 -10mV 的电位（图 4-4）。其总数为 -88mV,这和测量的数值 -85mV 很是接近。然而精确地讲来，钠和氯离子对电位也起作用，它们的通透性可利用进一步演化的 Goldman 场公式进行计算（Goldman，1943）。

在上述理想化并简化了的细胞中，细胞内离子被设想为是在细胞内均匀分布的。然而在现实中，应当把心脏细胞中某一离子的表观浓度（apparent concentration）和其活度（activity ）区分开来（表 4-2）。当进行心室活检时，离子的表现浓度［或含量(content)］是每单位团块质量所含的数值。把含量纠正为细胞内浓度，需要知道该离子在细胞外间隙中的限定浓度，钠的这个浓度是很高的。从而需要确定细胞外间隙的极限，这才可以校正这些离子的细胞外浓度。从而，更为重要的是离子的活度，这是指该离子在胞质溶胶中呈自由状态的实际浓度，是有生理作用的。利用微电极测定钠和钾的活度显示，对于每一种离子，只有其细胞浓度值的一部分是具有电活性的。所以，钠和钾这二者跨越肌纤维膜的梯度约为 20 倍。对于钙来讲，在舒张期，其细胞内离子化的浓度很低，大约低于细胞外值 10 000 倍。

通过通道的电流流动

离子只能通过某种类型的载体，如通道、交换器或泵才能透过细胞膜。若是透过通道，只有该通道处于开启状态时，才能实现。离子透过通道受两个因素的控制：①跨越膜的电位（电驱动力）和②该特定离子的跨膜浓度梯度。这两个因素共同形成净驱动力(net driving force)。肌纤维膜的电流携带能力（current-carrying capacity）受三个因素的影响：

$$I = N \times i \times p$$

I：总电流（跨整个肌纤维膜），N：启开通道的数目，i：通过每一通道的电流，p：通道开启的概率。

电位或电势（potential）这个词导源于“potent”（有力的），涵义为力量。静息膜电位是由于电荷的差异，跨越细胞膜而产生的电驱动力。

电流（current）在拉丁文的字面意义为“running”（奔跑）。电流是在两点或两极之间，由于电流的差别而发生的电流动。这种差别是用伏特来计量的。电流的实际量不

仅取决于电压，也取于对电流的阻力，电流是用安培来计量的。1 安培定义为 1 伏特通过电阻（resistance）为 1 欧姆的电流。电压（voltage）是由于跨越肌纤维膜的电位差而产生的电力。实际上电的流动是由于电压引起的，正如钠离子进入细胞的例子一样（图 4-2）。在电流波通过时，随着肌纤维膜内层发生去极化，钠通道即由于电压激活作用（voltage activation）而启开。

通道的结构

离子通道是由形成孔道的膜蛋白跨越类脂双层组成的。当通道从关闭状态（closed），变为启开状态（open state）时，就形成进入细胞的、且有高度选择性的通路。关于通道是如何在动作电位的电压发生变化时，启开和关闭的简单模型，最初导源于电生理学的理论，并成为今日分子模型的基础。假设每一个通道有两个闸门或更多的闸门（gates），它们控制启开和关闭（图 4-5）。只有当两个闸门都启开时，离子才能通过，这是对电压变化产生的结果，这叫做电压控制闸门（voltage-operated gates）。当激活闸门和灭活闸门二者都打开时，钠和钙离子即通过各自的通道流入细胞内，产生钠和钙的内向电流。

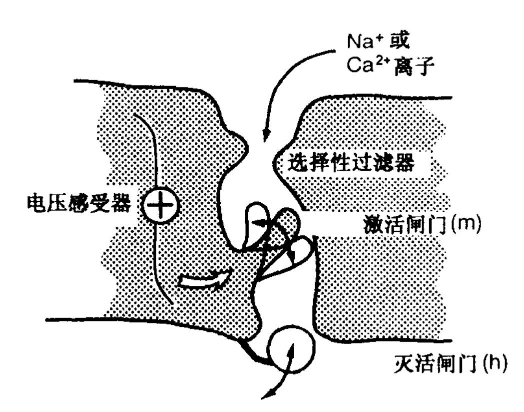


图 4-5　通道孔模型。本图显示激活和灭活闸门。过滤器的选择性使特异性离子通过。电压感受器（voltage sensor）是跨膜结构域（domains）中高度带电荷的区段（螺旋）（见图 4-6），在去极化和复（再）极化时，对电压变化发生反应。感受器"通知"激活和灭活闸门开启和关闭。

通道的分子结构　现代分子生物学和免疫学技术已经能够对通道蛋白质进行克隆并测序（Tomaselli et al.，1993）。根据进化的观点，大概可以用一个甚为简单的钾通道作为基础，说明更为复杂的通道演化（图 4-6）。在钠通道和钙通道之间有甚为惊人的分子结构的相似性。这个结构的保守性大概对于电压闸门通道都具有共同性，并说明这里有一个基因超家族（gene superfamily）。钠通道和钙通道在其主要的 α_1 亚单位上都有四个重复的跨膜结构域（transmembrane domains），在结构上彼此甚为相似。当抗体作用于这些结构域时，通道即被灭活（Grant，1990）。这说明关键性的性状，例如电压敏

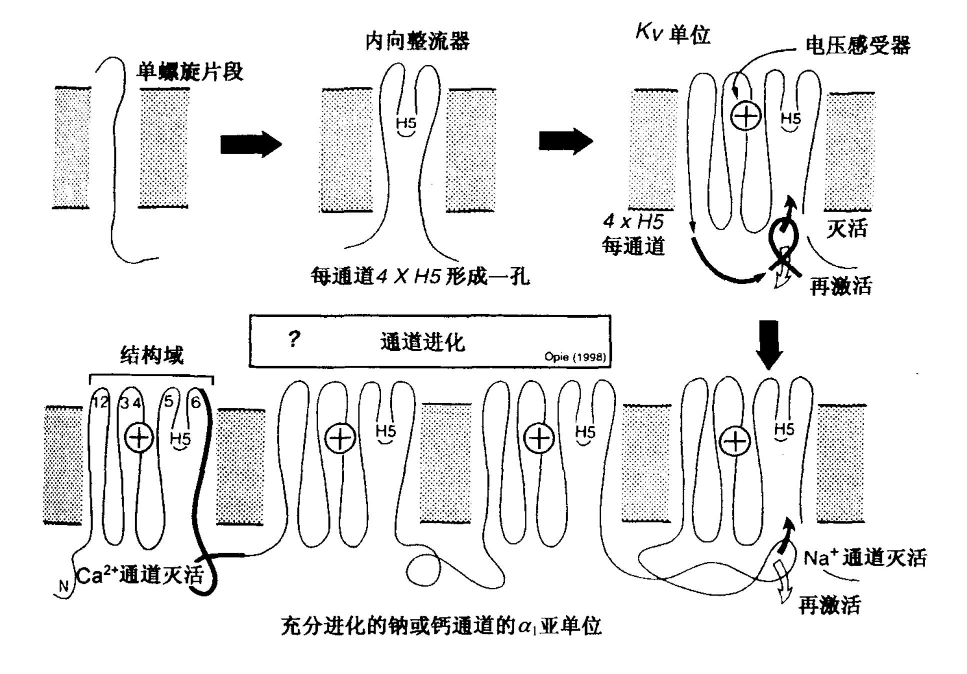


图 4-6　通道进化的可能方式。有假说认为，原始细胞需要钾的进入，作为分子信号。最简单的结构是一个跨膜螺旋。以前认为这是一个通道，名 K_{MIN}，它本身不能发挥功能。下一步为内向整流器（inward rectifier），具有两个跨膜螺旋和一个 H5 回环，需要 4 个这样的结构才能发挥作用。钾通道变得越来越复杂，直到进化成为依赖电压的钾通道 K_V 甚至这种通道本身也不能工作，而需要四个形成孔道的亚单位，带有四个孔道回环（P 或 H5），以形成一个有功能的通道。这样就得出 4×6 跨膜螺旋结构 = 24 跨膜螺旋结构［译者注：每一个形成孔道的亚单位共有四个跨膜螺旋结构，再加上一个 H5 回环，所以每一个孔和孔道的亚单位就共有六个跨膜螺旋结构，见图。钠和钙通道是高度进化的，服务于传导（钠）和收缩（钙）等功能。这两种通道都含有长的多肽链，具有四个跨膜结构域（domain），每一个结构域具有六个跨膜螺旋，总共有 24 个跨膜螺旋结构。螺旋结构 S4 是第四个跨膜结构，具有高电荷（+），人们认为，这就是电压感受器，它激活通道孔，传递离子（见图 4-5）］。

感性，即位于这些结构中。除主要的 α_1 亚单位外，钠和钙通道也都含有一些其他尚未确认其功能的亚单位，例如 β 亚单位。

4 个跨膜结构域中的每一个结构域是由 6 个螺旋结构（helices）组成的。在每一个结构域中，一个特异性螺旋片段，名曰 S4，富含氨基酸并携带高正电荷，可以起电压传感器（voltage sensor）的作用。（图 4-6）当去极化波到达离子通道时，电压传感器的电荷发生反应，在孔道内发生构型变化，接纳离子。通道孔被认为是由这 4 个结构域组成的，它们形成一个 α_1 亚单位，这些跨膜结构域折叠并彼此靠在一起，这很像是 4 只啤酒罐彼此靠在一起，在它们之间形成一个通道孔（图 4-7）。在功能上，钠和钙通道孔是由 4 个 H5 或 P 回环（P loop）形成的，每一个 H5 或 P 回环都位于组成 α_1 亚单位的 4 个跨膜结构域中每一结构域的 S5 和 S6 螺旋之间（Tomaselli et al.，1993）。钾离子的电压控制通道 Kv 有 4 个单独的亚单位，每一个亚单位有 6 个片段，它们形成一个通道孔（图 4-6）。

离子通道闸门动力学（gating kinetics）　　从功能上讲，Hodgkin-Huxley 的假说认为，通道要顺序通过三个阶段：静止期、活动期和不活动期。在静止期，活性闸门关

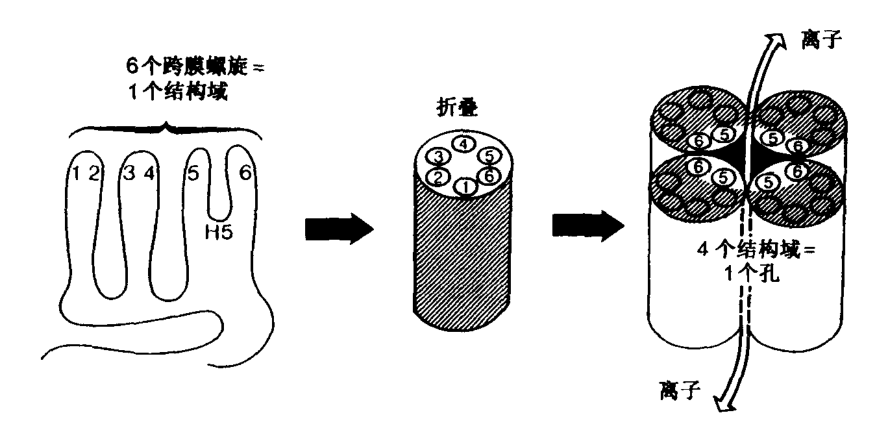


图4-7 离子通道结构与功能。基本结构是6个跨膜螺旋和1个形成孔的连结回环（H5）。4个这样的结构域（domains）进行折叠，每一个结构域都用其S5和S6跨膜螺旋和1个连结回环H5，共同形成一个通道孔。这样形成的功能性通道，可以使离子通过。对于钠和钙通道，4个结构域由连结回环连起，形成1个α_1亚单位（见图4-6），而对于钾通道，每一个6次跨膜螺旋都是1个独立的亚单位（见图4-15）。

闭，灭活闸门打开。在活动期，即去极化的早期，两个闸门都打开（图4-5），电流流动。随着去极化的增加，灭活闸门关闭，电流停止流动，通道进入不活动状态。随后通道被再激活（h闸门打开），以恢复静止状态。对电压（从静止期到活动期，或相反）发生反应，或对持续的去极化作用（转变为不活动期）或对再极化作用（再转变为静止状态）发生反应时，每一期都可以相互转变。更为复杂的模型可能更为正确（Bennett et al.，1995）。

一个离子在任何给定的瞬间通过闸门取决于：①电压和②去极化开始以后的时间。用技术名词表示，这个过程是由电压控制的（voltage gated）和时间依赖性的（time dependent）。时间因素具有重要的作用，只有当大部分钠通道已经关闭以后，钙通道才开始完全打开。人们认为，在任何时间，只有一小部分有潜在的活性通道进行工作。

在一个肌细胞中，每一种类型的离子通道数目可达千万个，形成一种多孔道结构，它们的表现是综合性的，是该细胞的千万个个别通道的总和。每一个个别通道在任何给定时间和任何给定电压下，或是打开或是关闭（图4-8和4-9）。通道的打开是爆发性的（bursts）（图4-9）。当去极化开始时，各钠通道多是处于打开状态，从而通道打开的概率（probability）增加。随着去极化作用的进行和膜电位接近于零，以后又变为正电位，各钠通道大部分都会关闭（图4-8和4-9）。

在通道结构模型中，还有选择性滤器（selectivity filters），它们调控离子的特异性。钙通道对钙离子的选择性远大于钠通道对钠离子选择性。实际上，选择性是依赖于排列在通道孔的氨基酸，例如谷氨酸的性状来完成的（Jan and Jan，1994）。

闭门作用的分子机制　对电位变化发生反应的钠、钙和钾的电压控制离子通道和配体操作的通道（ligand-operated channels）不同。配体（ligand，拉丁文：*ligare*，结合）结合于细胞膜上的受体，把信号传入通道，这是由对于细胞间信号传递起重要作用的G蛋白质来完成的。配体控制G依赖性钾通道就是一个例子（表4-3）。

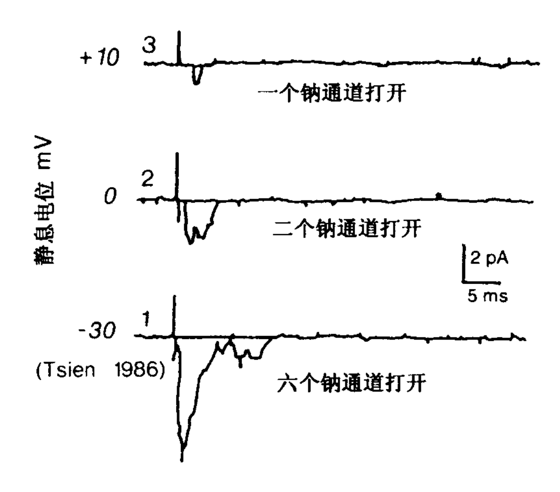


图 4-8 细胞单通道产生的钠电流。膜片钳记录（patch recording）是各单通道的累加值。恰在去极化以前的膜钳制电位（holding potential）相对于静息电位一步步变得更正（1 = -30mV；2 = 0mV；3 = +10mV）。当细胞去极化值比静息电位高 40mV 时，记录了单通道产生的电流 I_{Na}。直线和噪音线（noisy lines）各代表平均基线和单通道电流水平。当钳制电位越来越正时，为应答测试去极化而开放的钠通道数也逐渐减少（从 6 变为 2，再变为 1）。根据 Tsien（1986）经允许。

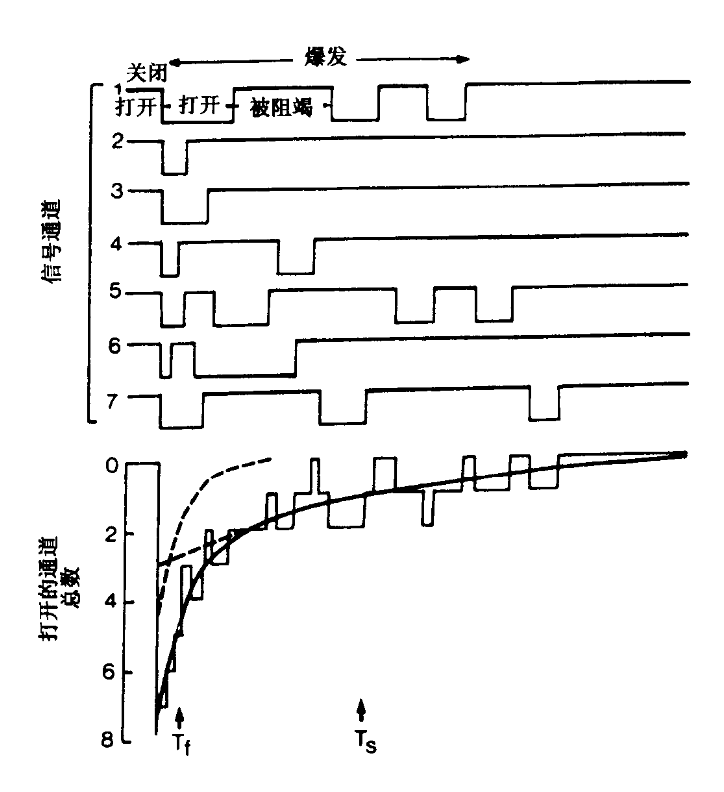


图 4-9 通道的爆发（burst）性开放。上图显示 7 个单一通道的模拟行为。在零时，对刺激发生反应，7 个通道几乎同时打开（下垂直线）。（在打开的过程中）没一个通道都可发生不同程度的阻遏，每一通道在关闭以前只发生一次爆发。例如，通道 1 在关闭前有二次阻遏，和三次打开，而通道 2 只有一次打开。下图显示 7 个单一通道记录的总和。当打开的通道都发生阻遏时，（电流）最初下降很快（时间常数 T_f），以后电流下降变慢（时间常数 T_s）。连续的线是所有 7 个单一通道的多通道标本的记录，是两个指数曲线的总和。

表 4-3 心肌离子通路的控制

- 电压控制的(voltage gated)
  - 钠通道
  - 钙通道
  - 钾通道
- 配体控制的(ligand gated)（G-依赖性的）
  - 乙酰胆碱敏感性 K 通道
  - 腺苷敏感性 K 通道
  - ATP 敏感性 K 通道
- 牵张激活(stretch-activated) 通道
  - L 机械性刺激感受器（mechanoreceptors）
  - 无选择性通道[a]
  - 特异性通道（即，膨胀操纵的 Cl^- 通道）

[a] Suleymanian et al., J Mol Cell Cardiol 1955; 27: 721～728.

电压控制的通道（例如，钠、钙和一些钾离子的电压控制通道）具有两个分子闸门。电压传感器位于 S4 螺旋上，对电压变化发生反应，打开通道，这可以解释激活的闸门传统上名曰 m 闸门。在钠通道，灭活闸门（h 闸门），根据球窝模型（ball-and-socket model）打开或关闭。灭活作用只限定于跨膜结构域Ⅲ和Ⅳ的三个氨基酸上（Bennett et al., 1995）。在钙通道，灭活作用位于第Ⅰ跨膜结构域的第六跨膜螺片断（S6）上（图 4-6），所以其灭活作用不是球和链模型（Zhang et al., 1994），而可能和通道中分子构型的重新改组（molecular conformational reshuffle）有关。在钾通道，通道蛋白质的氨基末端可以从内侧阻塞通道（Jan and Jan, 1994）。

钠通道

对于动作电位去极化起始的 0 期发生反应时，第一件事就是钠通道的打开（图 4-2 和 4-7）。这发生于电压达到 $-70 \sim -60$mV 的时候，这是激活阈值（threshold of activation）（表 4-4）。在去极化的最初几毫秒，钠向内流动甚速（图 4-9）。灭活闸门（大概是细胞内氨基酸）很慢地关闭钠流动，并且具有两个时间常数。第一时间常数小于 1ms，很快地关闭电的流动。第二个时间常数较慢（Grant, 1990），约为 4 s，和动作电位晚期钠流（$I_{Na(s)}$）的持续减小有关。钠通道可处于静止期、活动期和不活动期中的任何一期（图 4-10）。去极化可使静止期变为活动期。传导性增加，而钠离子即流向内侧。

钠的传导性对钠电流的关系　传导性（conductance）是膜对一个离子通渗性的测量，并帮助决定电流率。其关系式如下：

$$I_{Na} = g\mathrm{Na}\ (V_m - E_{Na})$$

表 4-4　钠通道和钙通道性状的对比

性状	钠通道	钙通道
离子特异性	钠	钙
抑制因子	海豚毒素，利多卡因，奎尼定和其他第一组的抗心律不齐药	Ca^{2+} 的拮抗物（L 通道）；镍，mibefradil（T 通道）
生理学位置	心房、浦肯野和心室组织	节和血管组织；是正常心房、浦肯野或心室动作电位的组成部分
β-肾上腺素能受体刺激的效应[a]	增加（有争议）	打开通道促进 Ca^{2+} 进入
激活的阈值	-70～-60mV	-60～-30mV（-60mV，窦房结的 T 型通道；-30mV，心室中 L 型通道）
时间常数		
激活	<1msec（快）	10～20ms
灭活	4msec（慢）[b]	50～500ms
超射（overshoot）上扬	+20～+35mV	0～+15mV
去极化最大速率	100～1 000V/s（0 期）	1～10V/s
传导类型	快（0.3～3.3ms）	较慢（0.01～0.10ms）
在心律不齐中的作用	室性快速心率不齐；异位搏动；可能在缺血时作为受抑制的快速反应	慢传导易引起再进入（re-entry）；在早期缺血或再灌流性心律不齐中起作用

关于 L 和 T 钙通道，见表 4-5。

电生理学数据系根据 Singh et al.（1980），Zipes（1988）和 Coetzee（1988）进行了修改。

[a] 通过内部钠的增加，Na/Ca 交换增加，伴有正的收缩能效应（positive inotropic effect）。

[b] Antoni et al.（1988）；这个数据是指比 -20mV 更正、时间也更长的膜电位，由其他研究者报道的。

I_{Na}代表钠电流，gNa 代表钠的传导性，V_m 代表跨膜的电位，E_{Na}代表钠平衡或逆转电位，后者取决于肌纤维膜两侧的离子浓度。在静止期，在去极化之间，钠的逆转电位（reversal potential）为 +40mV。在去极化 0 期之始，I_{Na}值大，因为传导性高，而且跨越钠通道的电压也大。随着去极化的进行，I_{Na}下降，因为：①跨越钠通道的电位 V_m 下降，和②灭活闸门开始关闭，从而使钠传导性降低（图 4-11）。因此，驱动力降低，钠离子流动变慢，随后即关闭。与此同时，钙的传导性增加。

临床应用　抑制钠通道的抗心律不齐药被称为第一组抗心律不齐药剂，包括利多卡因（lidocaine）、奎宁定（quinidine）和其他药物（图 4-10）。利多卡因大概作用于灭活闸门，延长其不活动期（Bennett et al.，1995）。河豚毒素（tetrodotoxin，TTX）是钠通道的高度毒性的实验性抑制剂。在生理条件下，增加细胞外钾，去除细胞内高钾的

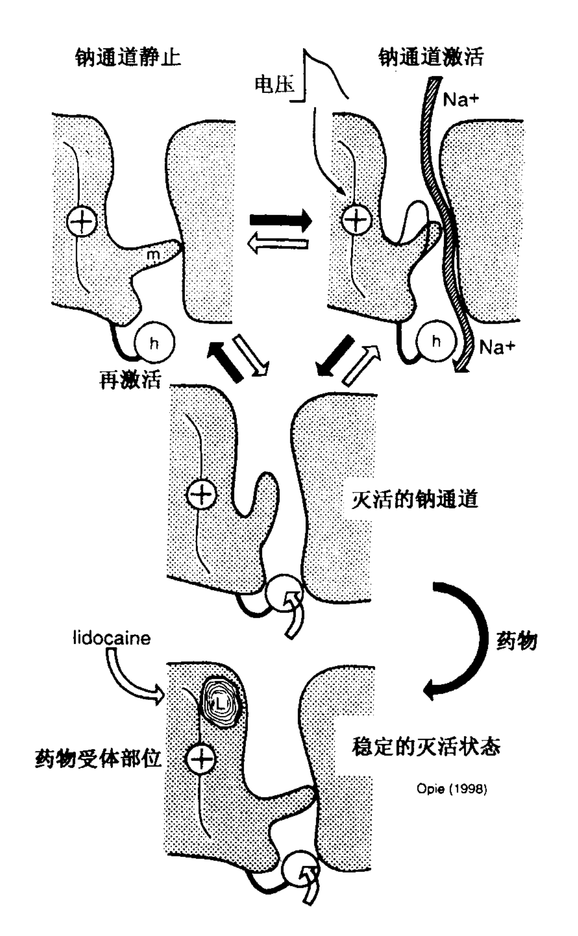


图 4-10 静息、激活和灭活的钠通道。 假设钠通道可能在三种状态中以任何一种状态存在。在激活时，活性闸门（m 闸门）打开，而灭活闸门（h 闸门）关闭，成为不活动状态。根据一种模式（Katz, 1993），不活动状态发生再激活，就进入静息状态。上图的每一个箭头都是可逆的；从静息状态变为激活状态和从不活动状态变为静息状态都发生于正常心收缩周期。钠通道抑制药物如 lidocaine 可保持通道为不活动状态，从而通道的激活大部受到抑制。上述的概念系根据 Hodgkin-Huxley 模型。

极化作用，这可以去掉细胞内侧和细胞外侧之间的电位差。这时钠通道可被完全抑制。其结果是，心脏收缩的抑制，伴有心搏停止（cardiac arrest）即心瘫痪（cardioplegia）。

离子载运体（ionophores）　离子载运体是促进离子沿其电化学梯度流动的成分。它们进入细胞膜，为离子形成通路。例如，莫能菌素（monensin）是钠的离子载运体，尼日利亚菌素（nigericin）是钾的离子载运体。虽然这些化合物并未用于临床，但它们在生理学和药理学方面具有重要意义。例如，莫能菌素有一个出人意料之外的效应，是促使心房利尿钠肽（atrial natriuretic peptide）从心房释放。

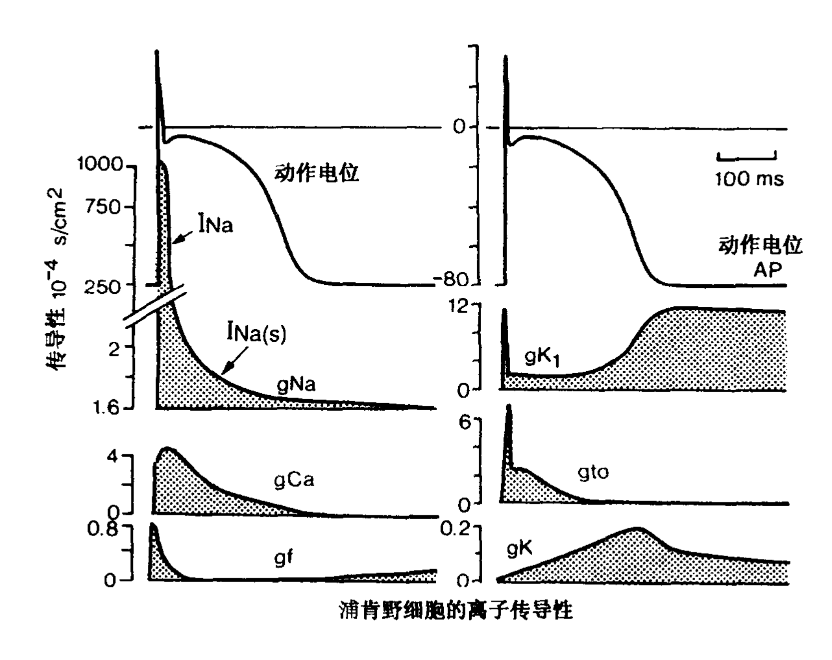


图 4-11 动作电位期间离子的传导性。 传导性的改变是如何影响浦肯野纤维动作电位的形状的？计算出来的动作电位和每单位膜表面的离子传导性（g）。注意：Na 的传导性（gNa）的起始高峰要比 Ca 传导性（gCa）者大约 250 倍。起始的高峰相当于钠电流（I_{Na}）的高速期。随后跟着一个缓慢期，$I_{Na(s)}$。gf 代表见于浦肯野和起搏点的 I_f 电流传导性（见第 5 章）。gk_1 代表内向整流器钾流的传导性，即本底 K 传导性，它在去极化时减弱。gto 代表引起瞬时性钾外流 I_{to}的传导性，在心房和浦肯野纤维（见图 4-2），并引起永久性第1期。gk是电压控制的延缓的整流器的传导性，即 I_{kv}。根据A. Coulumbe 和巴黎 E. Coraboeuf 教授的资料进行了修饰。

钙通道

虽然钙离子浓度在心肌细胞外的细胞外空隙中，比细胞内浓度高很多，但仍然保持高浓度梯度。这是因为肌纤维膜实际上对钙无通透性。为达到打开钙通道所需的正确电压，比打开钠通道需要更大程度的去极化。有些钙也可以通过钠-钙交换系统（sodium-calcium exchange system）的逆转而进入，尤其在动作电位的平台期（见介绍钠-钙交换的章节）。

钙通道的分子结构 心肌钙通道有四个亚单位（α_1、α_2、β、δ），其总分子量为 220kDa。α_1 亚单位（分子量 164kDa），有四个重复结构域（repeating domains），每一个结构域含 6 个螺旋结构（helices），这和钠通道中的结构一样，说明也有一个共同基因(图 4-6 和 4-2)。和钠通道之间的主要明显区别在于钙通道蛋白磷酸化的位置几乎都位于 C 末端尾部。此外，在通道孔氨基酸结构方面，钠与钙通道有重要区别，大概是在每一结构域中的螺旋结构的 S5 和 S6 之间的下降环上。从而，在通道孔结构中有无谷氨酸残基可决定对钙离子的特异性（Yatani et al.，1994）。钙通道的 β 亚单位和 α_1 亚单位相互作用，对钙的拮抗性药物构成更多的结合部位（Pragnell et al.，1994）。

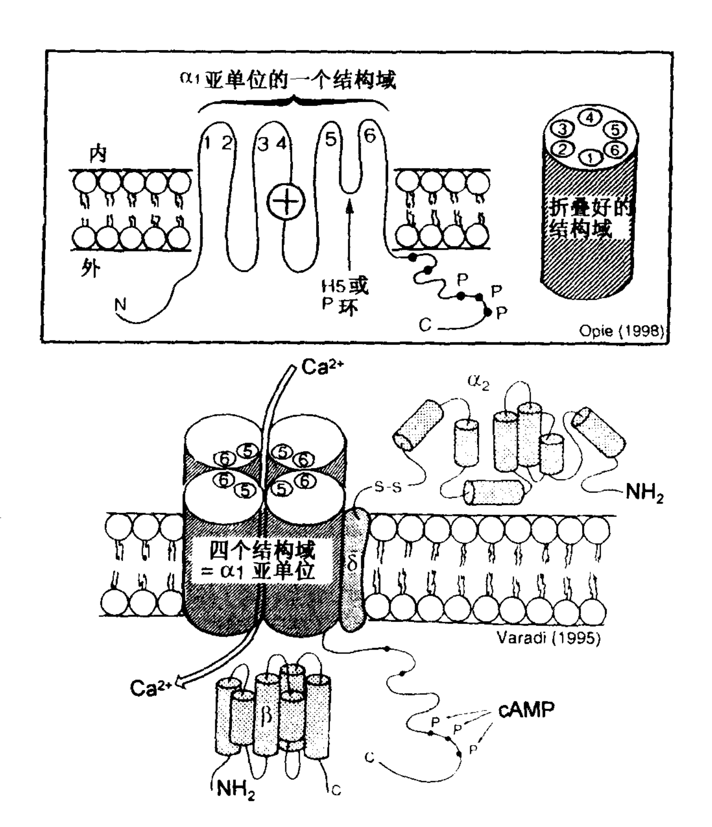


图 4-12　钙通道的结构。上图显示钙通道的亚单位中的一个结构域（domain）的分子结构。注意：在 S4 片断上的电压感受器和位于 S5 及 S6 之间的形成孔道的 H5 或 P，这和钠通道相似（见图 4-6）。四个折叠好的结构域（上图左侧）围着通道的孔排列，形成一个 α_1-亚单位（下图）。和钠通道的主要区别在于：C 末端链的性状、C 末端上的磷酸化部位（P）、灭活的机制以及有大 β-亚单位的存在。后者结合于 α_1-亚单位，改变其性状并增加其对钙拮抗性药物的敏感性。关于 α_2-亚单位和 δ 亚单位的功能尚不清楚。γ 亚单位见于骨骼肌不见于心肌和血管平滑肌。在 β-肾上腺能性刺激时，cAMP 使 α_1-亚单位 C 末端链上的几个位点发生磷酸化（P），增加钙通道打开的概率（见图 4-13）。下图根据 Varadi et al., Trends Pharmacol Sci 1995；16：43，经作者和 Elsevier Science Ltd 允许，并进行了修饰。

钙的通渗性　钙通道的主要功能特性是调节钙离子的进入。当钙的拮抗性药物（钙通道阻断剂）结合于它们在钙通道蛋白上的结合部位时，钙离子进入细胞的过程即被抑制。有一个说明钙通道生理功能的模型（图 4-13）认为，当去极化达到一个阈值电位时，就使静息的通道转变为活跃状态，这时活性闸门（m）和灭活闸门（h）都打开。此时这个假说中闸门呈打开状态的概率要比关闭状态的概率高很多。应当记住的是，闸门持续性打开和关闭是以活跃爆发的方式进行的。在某一时间内（时间依赖性，time-dependent）钙离子流动，直到去极化程度到达某一电位（电压依赖性，voltage-dependent）为止。随后，大部分通道变为关闭状态，通道被灭活。

钙通道拮抗性药物的受体部位　跨膜的螺旋结构大部是钙拮抗性药物的结合部

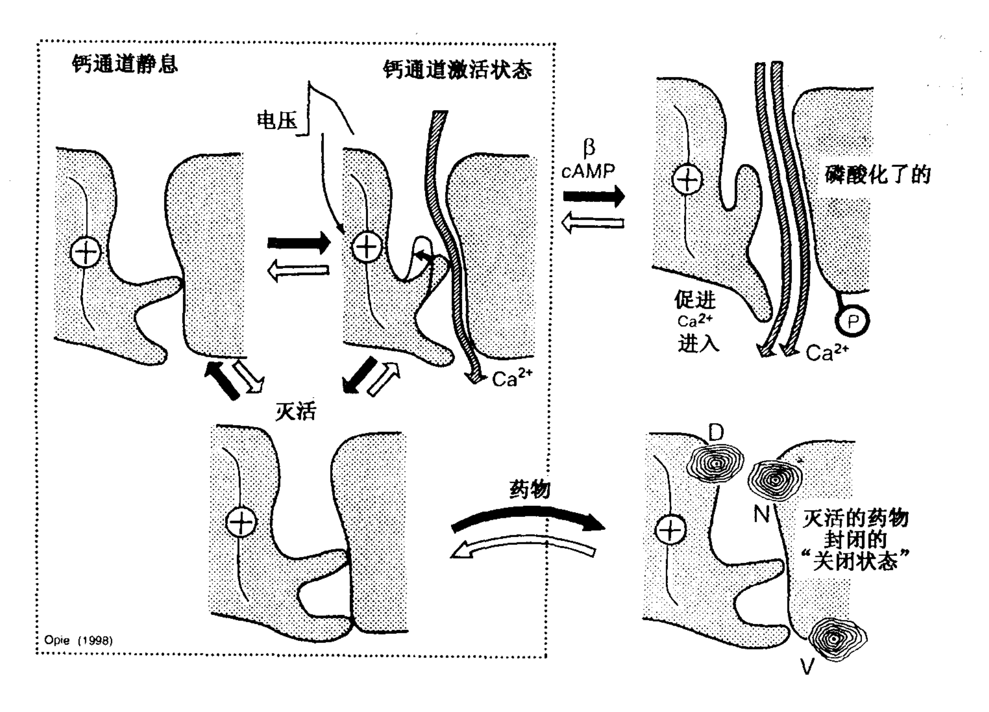


图 4-13 钙通道的各期。钙通道可以和图 4-11 所示的一样发生各期的变化，对电压发生反应从静息期转变为活性期和灭活期。钙拮抗性药物（N，硝苯吡啶及其他二氢吡啶；D，硫氮酮；V，异搏定）可结合于各种关键部位诱发药物封闭的灭活状态。由于形成 cAMP 引起 β-肾上腺素能性（β）激活，促进钙通道的磷酸化（P）和通道打开状态的概率。

位。这种药物可分为三大类：与硝苯吡啶（nifedipine）、二氢吡啶（dihydropyridines）、异搏定（verapamil）和硫氮酮（diltiazem）相似的药物，具有 N、V 和 D 结合部位。这些药物的一些性状相似，其他药物则不同。还有其他的结合部位。这是其他新的钙拮抗性药物所结合的，例如 amlodipine 也可以结合。药物结合部位在不同器官之间，很可能彼此是有某些区别的。例如，某些钙通道拮抗性药物可特异性地作用于血管组织，而不作用于心肌，这对高血压甚为重要，此时周缘动脉扩张是一个关键性状。

钙通道的磷酸化作用　钙通道的 α_1 亚单位（器官特异性亚单位）可以被磷酸化，尤其是在 C 末端尾部（图 4-2）。这发生于对儿茶酚胺（catecholamine）的刺激发生反应时，引起内部环化腺苷单磷酸（cAMP）增高，活化一个激酶，把磷酸基从 ATP 传给钙通道。这样，靠近通道孔，位于通道口内侧的电荷发生改变，引起通道孔分子构型的变化。最终，这使钙通道打开的概率增加。这在 β-肾上腺能刺激时，对于促进增强收缩能反应（inotropic response）甚为重要。在两种机制中，可能有一种机制可以解释所发生的事情：或者是由于通道停留于开放状态的时间延长了，从而在相同的电压激活时有更多的钙流入；或者是由于磷酸化作用可使在其他情况下处于灭活状态的通道打开。

T 型和 L 型钙通道　与血管系统有关的钙通道有两个主要的亚族，即 T 通道和 L 通道。第三个亚族为 N 通道，见于神经组织。T（瞬时性，transient）通道在更为负的电压时打开（图 4-14），其打开的爆发短，并和钙拮抗剂不发生反应。由于它们比 L 通道在更负的电压下打开，故 T 通道可能在窦房节去极化早期，并从而在心搏的起始阶

段起重要作用（见第5章）。虽然T通道见于心房细胞（Bean，1985），但它们在正常心室中的存在仍是有争论的（表4-5）。与此相反，T通道可见于左心室肥大的心肌细胞。T通道对于启动血管平滑肌收缩也相当重要。

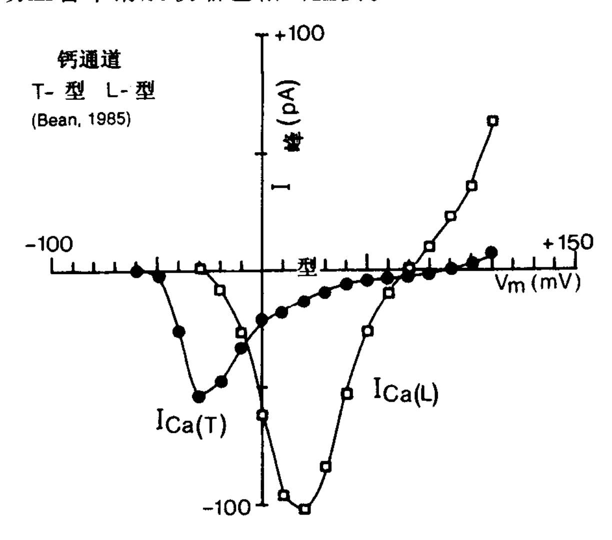


图4-14 钙通道亚型。瞬间性钙通道 $I_{Ca(T)}$ 和长效性钙通道 $I_{Ca(L)}$ 的对比。显示暴露于外部钙浓度为5mmol/L的狗心房细胞的电压-电流的关系。注意：瞬时性通道比起长效性通道在更为负的电压时打开，所以它在去极化过程中首先打开。瞬时通道开始关闭也早，引起较小的峰值电流。经允许根据Bean进行了修饰。

表4-5 T-和L-钙通道性状的比较

	T-型	L-型
激活阈值：窦房结[a]	-60～-50mV	-40mV
激活阈值：心房[b]	-50mV	-30mV
激活阈值：心室[c]	除在LVH（-40mV）[f]以外，无	-30～-35mV
通道传导性（pS）[d]	7～8	20～25
平均打开的时间	短，1～2ms	很短，<1ms
灭活动力学[e]	快	慢
通道阻塞剂	镍，氨氯吡嗪脒（amiloride），mibefradil[g]	标准的钙拮抗剂，如异搏定和硫氮酮
β-受体刺激[b]	无效	主要作用
钙兴奋剂（Bay K 8644）	无效	通道打开

[a] 豚鼠窦房结细胞。Hagiwara et al. J Physiol 1988；395：233～253.

[b] 狗心房肌细胞。Beam（1985）.

[c] 豚鼠心室肌细胞。Doerr et al.（1900）.

[d] pS，微微siemens（picosimens）：1 siemen=1 mho（姆欧）。引自Flockerzi and Hofmann，见Sperelakis N（ed）。Physiology and Pathophysiology of the heart. 3 rd ed. Boston：Kluwer，1995；91～99.（译者注：siemens为电传导性的单位。1 siemen等于每伏特1安培）。

[e] 激活和灭活电压和动力学取决于表面电位，因此，取决于外侧二价离子的浓度及类型。引自Hess，见Zipes DP，Jaliffe J（eds）. Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Philadelphia：Saunders，1990；10～17。

[f] Nuss and Hauser. Circ Res 1993；73：777～782；T channels in left ventricular hypertrophy（LVH）.

[g] Mishra and Hermsmeyer. Circ Res 1994；75：144～148.

L（长效，long-lasting）通道在不太低的负电压下打开（表 4-5），从而与钙通道打开的晚期有关。L 通道有两种开启方式（闸门模型）。第一种方式开启的爆发短，而第二种方式开启的时间长。钙拮抗剂可改变 L 通道的开启方式，使之主要以第一种方式开启，从而进入通道的钙量减少。

钾通道

钾通道属于两个不同的分子家族，即电压闸门（voltage-gated，或电压操作的，voltage-operated）通道和内向整流通道（inward rectifier channels）（Deal et al.，1996）。现在分别表示为 K_v 和 K_{ir}，但它们通常仍被名为 K 和 K_1 通道（表 4-6）。这两种钾通道都帮助钾离子外流，尤其是在去极化（K_v）和保持静息膜电位（K_{ir}）方面。

表 4-6 伴随正常心脏动作电位的电流

电流	缩写	质量
快速内向钠电流	I_{Na}	引起动作电位上扬的一击（upstoke）；河豚毒素（tetrodotoxin）可使之消失；受第一组抗心律不齐药的抑制；四个亚单位，各含六个跨膜螺旋。
较慢的内向钙电流	I_{Ca}，I_{si}	对心动作电位平台期重要；和兴奋-收缩偶联有关；β-刺激使之增加；四个亚单位，各含六个跨膜螺旋。
T 亚型通道	$I_{Ca(T)}$	一过性钙电流，在低电位时打开；对窦结去极化可能重要。
L 亚型通道	$I_{Ca(L)}$	持续时间长的钙电流，引起主要的钙离子流，受标准钙拮抗剂抑制
钾电流		
背景钾电流（内向或不规则的整流器）	I_{kl}或 I_{kir}	有助于调节静息膜电位（resting membrane potential）（RMP）并和晚期 3 的再极化有关；超过 RMP，外向钾电流；在 RMP 以下，强的内向电流并伴有整流作用，这使钾流加强；去极化作用可关闭通道，于再极化时，电流重新出现，以帮助结束动作电位；不是起搏器电流。
电压控制的 K 电流	I_k 或 K_{kv}包括快（K_r）和慢（K_s）位相	外向钾电流主要和再极化有关；电压控制的；内部钙增加可促进它[a]：被去极化激活（在 +10mV 时发挥充分活性），被完全再极化所抑制；时间依赖性；在衰败时促进自发性去极化作用；六个跨膜螺旋。两个位相，K_r（快速）和 K_s（慢速）；HERG[b] 是 K_r 的分子基础。K_s 结构尚不清楚[c]，包括以前的 K_{min}。
早期一过性外向 K 电流	I_{to}	在浦肯野细胞、心房细胞和心外膜心室细胞明显；引起明显的 1 期；缩短动作电位的持续时间。
其他电流		
舒张期起搏器电流在 SA 窦或浦肯野纤维	I_f	内向“稀奇”（funny）钠（和钾）电流；β-刺激可使之增加；在 SA 窦或受伤的浦肯野纤维引起自动性活动（automaticity）。
钠-钙交换	$I_{Ca/Ca}$	和心脏动作电位平台期的晚期有关（Na^+ 内流）。
氯电流	I_{cl}	由cAMP 激活的内向负电流；在肾上腺能激活时，缩短动作电位持续的时间。

[a] Nitta et al. Circ Res 1994；74：96～104.

[b] Kiehn et al. Circulation 1996；94：2572.

[c] Attali. Nature 1996；384：24.

为什么有这么多钾通道？ 从进化观点看，最初出现的钾通道非常简单，大概只有两个跨膜螺旋，在原始细胞中产生静息膜电位（图 4-6）。这个简单的结构，现在名之曰内向整流器（K_{ir}），这个家族的另一个成员，名为 ATP-敏感性 K^+ 通道，即 $K_{(ATP)}$，进化以后的作用是使低氧性损失引起的钾离子渗漏停止。当进化出现心搏时，也出现了 K_v 超家族（图 4-15），它们的电压感受器位于相邻的螺旋结构（S4）上。有假说认为，跨膜片断（或螺旋）S2 和 S3 的进化，防止来自类脂双层的电荷给 S4 造成负担。K_{ir}家族的成员进化为另一个超家族（图 4-16），包括 K_{ACh}和 K_{ADO}，它们分别对乙酰胆碱和腺苷发生反应，降低心率。为了构成有功能的钾通道，需要多种亚单位的组合。一种是 4 个亚单位组成，每一亚单位含 6 个螺旋结构；另一种是由 4 个亚单位组成，每一亚单位只含 2 个螺旋结构（图 4-15 和 4-16）。这种不同的组合意味着钾通道可能有很大的分子结构多样性。

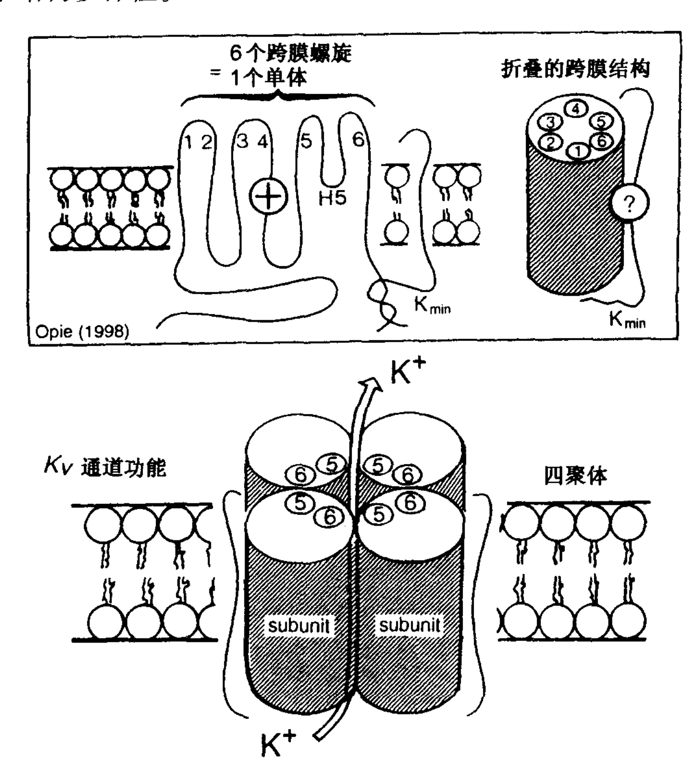


图 4-15 电压操作的钾通道的结构。这个通道（K_V）含有 4 个不相连的亚单位。每一个钾通道亚单位含有带有正电荷的 S4 螺旋的跨膜结构域，这和钠或钙的电压感受器是相似的（见图 4-6）。4 个亚单位，每一个是一个单体，这 4 个亚单位形成一个功能性电压敏感的钾通道〔异四聚体（heterotetramere）= 4个不同亚单位的组合〕，有一个功能性管孔。在慢的K_V部分，一个跨膜螺旋，K_{MIN}，和其他 6 个跨膜螺旋相作用形成一个亚单位。

电压操作的钾通道 K_v 或 K（包括 K_r 和 K_s） 这个通道又名为迟发型整流器，传导电流 I_k，在生理上对再极化起重要作用（表 4-6）。和 Na^+或 Ca^{2+}的通道构造相似，可以预料，这个通道的一个 α_1 亚单位有 4 个重复结构域，各具有 6 个跨膜螺旋。这 4

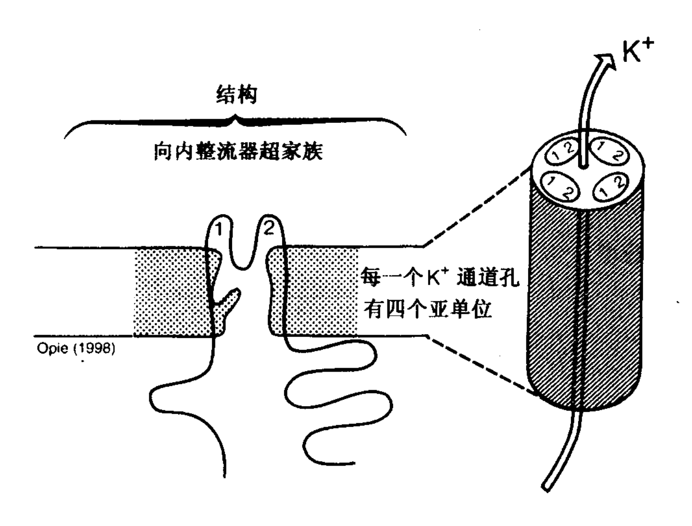


图 4-16 内向整流器超家族。基本上只有两个跨膜螺旋（1 和 2）和回环H5参与通道孔的形成。图的右侧显示四个这类简单结构组成一个功能性通道，以通过钾离子。见 Jan and Jan（1994）。

个结构域共同组成一个通道孔。对于 K_v，上述的结构有以下的修饰：每一个通道的 α 亚单位只有 6 个螺旋结构，所以只有 Na^+ 或 Ca^{2+} 通道 α_1 亚单位分子大小的 1/4（Jan and Jan，1994）。为形成一个钾通道孔，需要 4 个这样的 α 亚单位结合起来。所以和 Na^+ 或 Ca^{2+} 通道一样，每一个孔有 24 个螺旋。分子结构的其他特点直接和 Na^+ 及 Ca^{2+} 通道相似。例如，高度保守的 H5 回环折返进入膜内，形成充满水的通道孔表面的一部分，通过这个孔，钾离子跨越通道。同样地，S4 片段具有带正电荷的氨基酸特异序列。人们认为，这是对膜电位的变化发生反应的电压感受器，具有电压闸门的性状。

包括这个通道在内的超家族，有时名曰颤动家族（shaker family），因为迟发型整流器首先是从果蝇的一个变种中克隆成功的。当果蝇的这个通道出现遗传性缺失时，在暴露于乙醚时，可促发肌肉颤动性（mascular shaking）痉挛。

K_r 和 K_s 各为快速和慢速成分，它们的分子结构对于理解一种人类名曰长 QT 综合征（long QT syndrome）的遗传性疾病甚为重要，此病可发生致命性的心律不齐（见 20 章)。

一过性外向钾电流（I_{to}） 这个电压控制闸门的钾电流主要对去极化最早期的动作电位的上扬峰起作用。这个电流在心房、浦肯野和心外膜下心室肌细胞特别明显（图 4-21），形成典型的尖峰-拱顶外观（spike-and-dome appearance）（Sicouri and Antzelevitch，1991）。I_{to}产生的凹槽使动作电位复位为平台的早期。I_{to}也促进第二期再极化，因为当这个电流受到抑制时，动作电位期限将会延长。人类心脏与此种电流相对应分子结构为 $K_v4.3$ 钾通道基因（Dixon et al.，1996)。

内向整流器超家族 K_{ir} 这个家族的钾通道建立心肌细胞的静息电位。在结构上这是一个极为简单的通道，只有两个跨膜螺旋和一个空（图 4-16）。当膜电位超过钾平衡电位（E_k）时，K 通过外向钾电流，形成动作电位的再极化期，从而有助于使动作电位终止，使重新得到静息膜电位（图 4-17）。与此相反，当细胞膜超极化（即静息膜电

位在 - 85mV 以下）时，这同一个通道通过大量的内向 K^+ 电流（inward current）帮助保持 K^+ 高活性，从而保持膜的极化。这个电流的特殊性质，即在一个方向上高得多，故又名曰异常整流器（anomalous rectifier）。有假说认为，当 K^+ 的流动是朝向外侧时，Mg^{2+} 离子可阻断通道孔的内侧，使电流的方向逆转。与此相反，当 K^+ 流向内侧时，Mg^{2+} 即被推开，使阻塞的通道打开（Quast，1995）。

ATP 敏感性钾通道　这个通道代表 K_{ir} 超家族和完全不同的 ATP-结合盒（ABC：

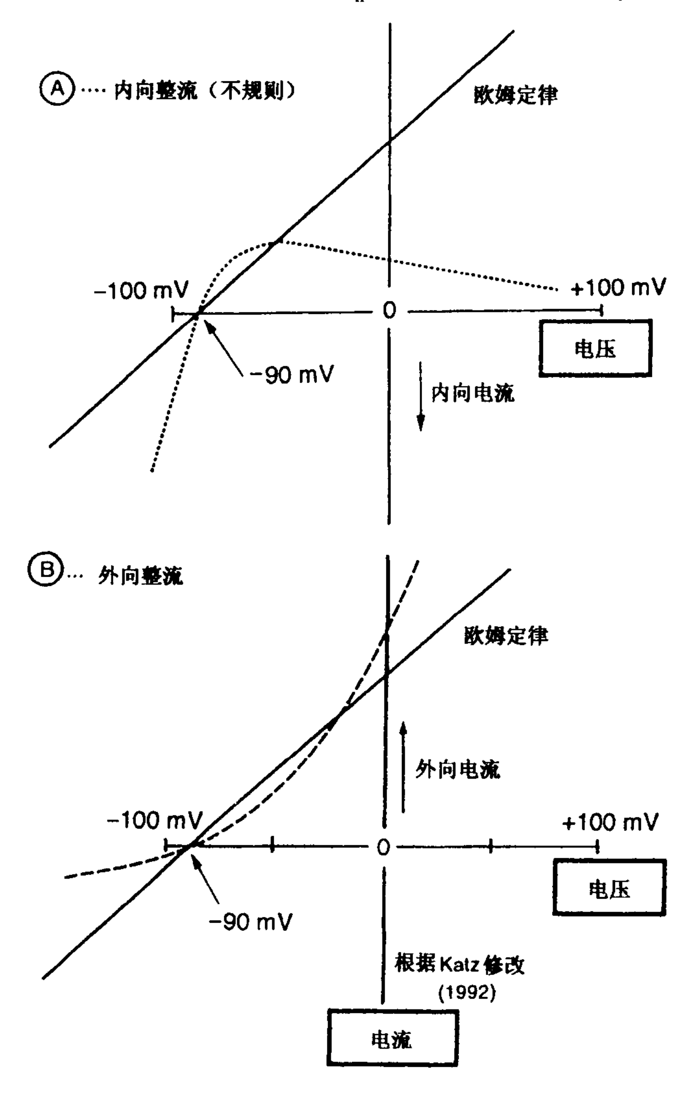


图 4-17　内向整流对外向整流（rectification）。电流-电压的相互关系显示膜电位的变化（横坐标）对由三种钾通道产生的离子电流（纵坐标）的影响。内向电流朝下，而外向电流朝上。所有钾电流在大约 90mV 时为 0，这是钾的平衡电位。欧姆电流（A）是膜电压的线性函数，因为电阻是恒定的。当去极化引起钾通道关闭，从而减低外向电流时，发生内向（不规则）整流（A）。当去极化打开钾通道并增加外向电流时，外向整流（B）出现。从而，外向整流有助于外向电流，而内向整流有助于内向电流。经允许根据 Katz（1992）修改。

ATP-binding cassette）家族之间形成的杂种复合体（图 4-18）。后者提供两个结合点，一个是 SUR 受体（sulfonyl ureas，磺酰脲类，以口服抗糖尿病药物 glibenclamide 为代表），另一个是 ATP 结合点。由于 K_{ir}成分受内部 ATP 的结合所控制，故又名 K_{ATP}通道，在技术上，有关的内向整流器为 $K_{ir}6.2$（Philipson，1995）。一般在生理条件下，当 ATP 很高时，这个通道关闭。在贫血时，ATP 分解，产生 ADP 和腺苷，促使这个通道打开（Ferrero et al.，1996）。这个通道的 K_{ir}成分形成通道孔，是四个亚单位形成的异源多聚体（heteromultimer），每一亚单位只有两个螺旋结构（Ashford et al.，1994）。此外，参与这个功能性通道孔的还有四个周边孔结构（peripore structure），每一个周边孔结构是由两个跨膜区域（SUR 成分和 ATP 结合点成分）所组成。

K_{ATP}对心肌细胞似无生理功能。在病理生理学方面，有一种假说认为，由于对严重缺血发生反应，ATP 分解时，K^+离子的外向流出和它们在细胞外蓄积，引起膜正常极化作用的丢失，伴有收缩反应的降低并出现无活性或静息状态。

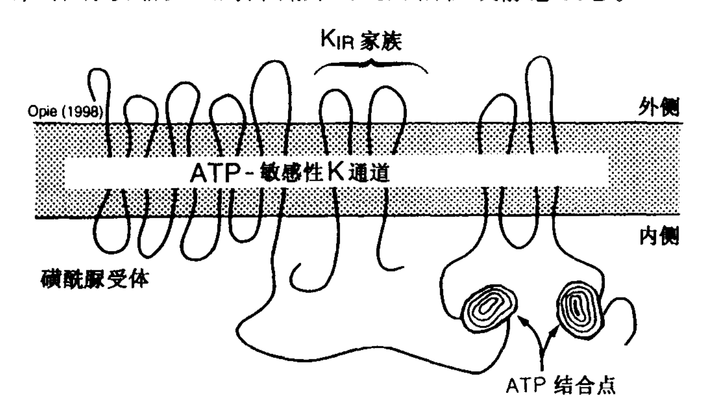


图 4-18　ATP-敏感性钾通道的杂种复合体。这代表内向整流 K_{iR}家族的一个成员和 ABC 超家族（ABC，ATP-结合盒）的结合。图左侧表示磺酰脲（sulfonylurea）受体（SUR），图右侧表示ATP-结合点。通道孔是由四个K_{iR}亚单位组成的。

K_{ATP}在血管平滑肌中的功能　对这种功能理解得更为清楚。对腺苷的形成发生反应时，这个通道打开并参与冠状动脉扩张。人们认为，在心肌缺血或剧烈工作时，产生的腺苷从心肌扩散到血管平滑肌细胞的 K_{ATP}通道，缓解 ATP 的抑制作用，并使通道打开。钾离子通道开启的超常状态引起超极化作用，这又会灭活钙通道，导致血管扩张（这种血管扩张作用的机制和本章下一节讨论的腺苷和 I_{KADO}的相互作用是不同的，尽管这两种机制都导致超极化作用）。

磺酰脲类药物对 K_{ATP}抑制作用的临床意义　此类药物用于壮年期发病的糖尿病口服治疗。这类药物，如 glibenclamide，抑制 K_{ATP}并促进冠状血管收缩。它们也可以减少缺血性钾缺失和早期缺血性心律不齐（Kantor et al.，1990）。它们也可抑制预先调节（preconditioning）的保护现象（见第 19 章）。其他名曰钾通道开启剂的药物，例如 pinacidil，cromakalim，minoxidil，diaxozide，和硝酸盐-钾混合开启剂（nicorandil），都促进 K_{ATP}通道打开，诱导冠状血管扩张。通过一种尚未阐明的机制，这些药物对缺血

的心肌细胞有保护作用。

配体操作的 K_{ir}超家族成员 配体操作的通道也是 K_{ir}超家族的一部分（Krapivinsky et al.，1995），包括见于结节组织和心房的毒蕈碱（muscarin）操作的和腺苷操作的通道（表 4-7）。毒蕈碱操作的通道，通过 M_2 受体而起作用，是通过抑制性 G 蛋白，G_i，连在通道上去的（图 4-19）。因此，这个通道又名 $GIRK_1$（G-protein-activated inward rectifying K_1 current，G 蛋白激活的内向整流性 K_1 电流）通道。传导的电流对乙酰胆碱，I_{KACh}敏感。腺苷敏感性 K^+ 电流，I_{KADO}，大概和 I_{KACh}一样，对腺苷受体 A_1 发生反应，而不是对毒蕈碱受体发生反应，并且也是通过 G_i 连接于通道的。这两种电流的功能都是在结节组织增加钾的外向流动，从而导致超极化。因此，膜电位离开了自发性脉冲发放（spontaneous firing）的阈值，从而结节组织的放电率（discharge rate）放慢，心率减低。

表 4-7 配体-操作的和附加的钾电流

电流	缩写	性质
配体-操作的 G 蛋白-控制的 K 通道（内向整流家族）		
乙酰胆碱敏感的	I_{kACh}	在节、浦肯野和心房细胞被乙酰胆碱毒蕈受体（m_2）激活，不见于心室肌。时间依赖性。当在节细胞中电流接通时，自发性去极化延缓。两种不同的内向整流亚单位的异源多聚体（heteromultimer）[a]。
腺苷敏感性	I_{kADO}	大概与 I_{kACh}相似。腺苷可刺激时间不依赖性钾电流。
ATP 调节的	I_{kATP}	ATP 可抑制生理浓度。降低 ATP/ADP 比例和腺苷可激活。被磺酰脲（sulphonylureas）抑制，被 K 通道激活因子所激活。是内向整流器家族的结构部件[b]。
附加的 K 电流		
钙激活的	Ik_{Ca}或 BK_{Ca}	在血管平滑肌中重要，引起超极化，故抑制钙通道；血管舒张；大的导电性（“大”通道）。
钠激活的[c]	I_{kNa}	当内部钠增加时，例如缺血或钠泵抑制时被激活。
脂肪酸激活的[c]	I_{kFFA}	在持续性缺血时被增加的内部脂肪酸（FFA）激活。

[a] Krapivinsky et al. Nature 1955；374：135～141.

[b] Ashford et al. Nature 1994；370：456～459.

[c] 详情请见 Carmeliet（1992）.

最小的钾通道 K_{min}的结构 这是已知最小的钾通道，以前认为这个最原始的通道只有由 130 个氨基酸形成的一个螺旋的单股结构。现在已经知道，这是迟发型整流器电流 K_{vs}的缓慢成分的调节器（图 4-15）。从分子观点看来，K_{min}是和一个功能性 6-成员跨膜的标准钾通道 K_v 一起表达的（Attali，1996）。

最大的钾通道 BK_{ca} 这是已知的最大的钾通道，它是钙激活的钾通道，是 K_v 超家族的一部分，大概在血管平滑肌起主要作用。这个观点认为，在血管钙通道打开时，钙的积蓄可打开这个通道。其结果是钾离子大量外流，从而使血管细胞超极化，和钙通道关闭。这个通道对钾的传导性最高，这意味着，当此通道打开时，有大量钾离子可以通过它而流动，这超过其他钾通道。

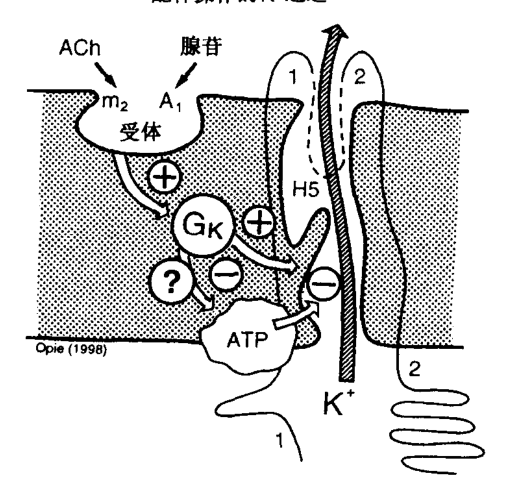


图 4-19 配体控制的钾通道。这种通道是组成内向整流器超家族的一部分。本图显示对乙酰胆碱（Ach）和腺苷发生反应时的控制机制，这二者都可以使心率变缓。M_2即毒蕈碱受体亚型2；A_1表示腺苷受体亚型1；G_k表示控制这个钾通道活性的 G 蛋白。

局部缺血诱导的钾离子流　在缺血时，不只是 ATP 敏感性钾通道打开，而且其他一些新的通道也会发挥作用（图 4-20）。对内部钠的增加发生反应，钠激活的钾离子流，在缺血时是重要的，这时已知内部钠是增加的（Bertrand et al.，1989）。对于它的存在仍有争论。同样地，当脂肪代谢产生积蓄时，脂肪激活的钾通道对缺血的变化也可以发生反应（Carmeliet，1992）。

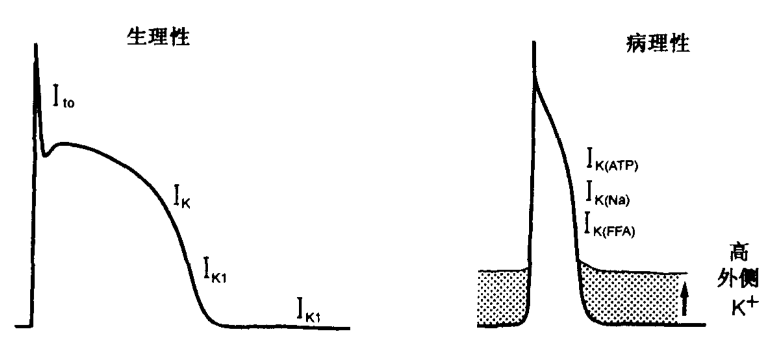


图 4-20 生理性钾通道对病理性钾通道。注意：钾通道对再极化过程的作用。在生理条件下（左，浦肯野细胞），I_{to}引起再极化的早期，I_k 和 I_{k1}引起再极化，I_{k1}保持静息负电位。在缺氧情况下（右），动作电位的持续时间被 I_{kATP}明显缩短，其中也有来自 I_{kNa}，I_{kFFA}和 I_{kCa}的作用。见 Aksnes（1992）。与之相反，在血管平滑肌细胞，$I_{k(ATP)}$具有生理作用。

氯通道

过去人们曾认为，氯电流在心脏的电生理方面起的作用不大，特别是一种氯电流I_{to}被确证是一种钾电流以后。至少有5种不同的心脏氯电流（Ackerman and Clapham, 1993）。最重要似为$I_{Cl(cAMP)}$，这是儿茶酚胺激活的氯电流（图4-21）。在β-肾上腺能刺激下，整体心肌“加速”（speeds up）时，动作电位期限的缩短甚为重要。通过带负电荷的氯离子的流入，影响向外电流，有助于缩短动作电位的时间（表4-8）。若无这个氯电流，β-肾上腺能刺激会通过促进钙通道打开，加宽动作电位。

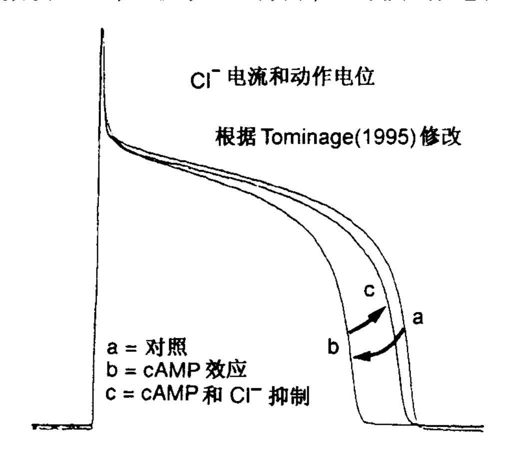


图4-21 内向氯（Cl⁻）电流，在儿茶酚胺β-肾上腺素能刺激时对于缩短动作电位时限的作用。对cAMP发生反应，动作电位时限从a到b缩短。当氯电流被阻断时，动作电位的持续时间从b到c扩宽。在β-肾上腺素能刺激时，动作电位的缩短非常重要，此时心率增加心搏周期缩短。详情见Tomi-naga et al, Circ Res 1995；77：417－423。

表4-8 终止动作电位平台的电流

增加的外向正电流
延缓的整流钾电流I_{kV}或I_k，包括快速（I_{kr}）和慢相（I_{ks}）（在较小程度上还有内向整流器I_{kir}或I_{k1}）
内向正电流的减少
L钙电流
Na/Ca交换电流（钠进入）
钠电流缓慢消退期
内向负电流的增加
氯电流$I_{Cl(cAMP)}$

心室动作电位

现在可以根据已经讨论过的钠、钙和钾通道的打开和关闭，更为详细解释心室动作电位的典型外观。来自计算机模型的资料（图 4-22）有助于确定每一种通道所起的作用。

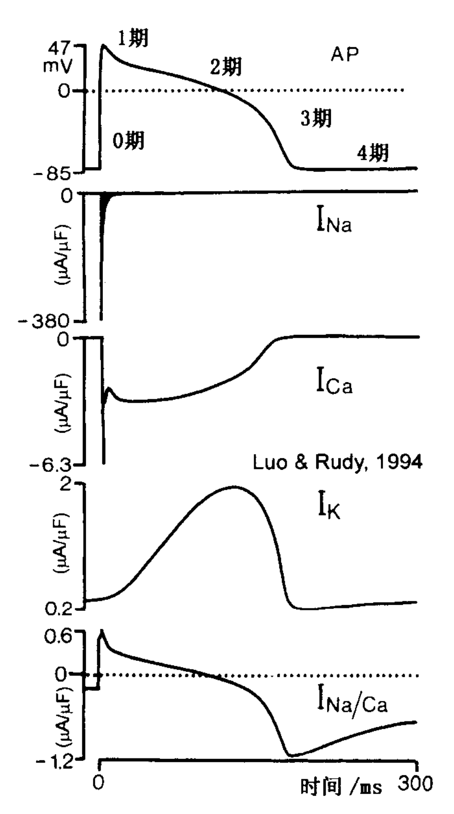


图 4-22 电子计算机模型显示的电流和心室动作电位。注意：内向钠电流 I_{Na}。钙电流 I_k；电压依赖性迟发型整流器钾电流；Na/Ca，Na^+/Ca^{2+} 交换最大的速度。注意：钠电流的基底比原始痕量轻度增大以增加其可见度；在原型中它是一条直线。AP，表示动作电位。电流的单位，每 1 微法拉（microfarad）膜电容的微安培（microamps）数。此图系根据 Luo and Rudy 修改；心室动作电位的动态模型，模拟离子电流和浓度变化。Circ Res 1994；74：1071－1096，经作者和美国心脏学会允许。

动作电位去极化的快速期（0 期）是由于钠通道打开的结果。钠传导性首先快速增加，同时其内向电流（I_{Na}）也增加，于 1msec 之内到达峰值，随之以同样快的速度下降（图 4-2）。这一刹那的内向钠运动，携带正电荷，使细胞完全去极化，引起快速上扬波或 0 期。

与此同时，慢得多的 L 钙通道在大约 -20mV 时已经开始打开（表 4-5）。当钠电流消退时，它就被 L 钙电流所代替（I_{Ca}或 I_{si}，缓慢内向电流），它们形成平台的大部分。从去极化的峰值超射（over shoot）消失（1 期）。在此期中，心房和浦肯野组织以及心外膜下心室细胞发生一过性的外向钾电流 I_{to}。在其他心室细胞，I_{to}没有这么强大。1 期在心房和浦肯野纤维中比在心室肌细胞更为明显（例外：心外膜细胞，图 4-23）。1 期过去以后，即形成比较平的平台期（2 期），后者融入快速复极化期（3 期）。

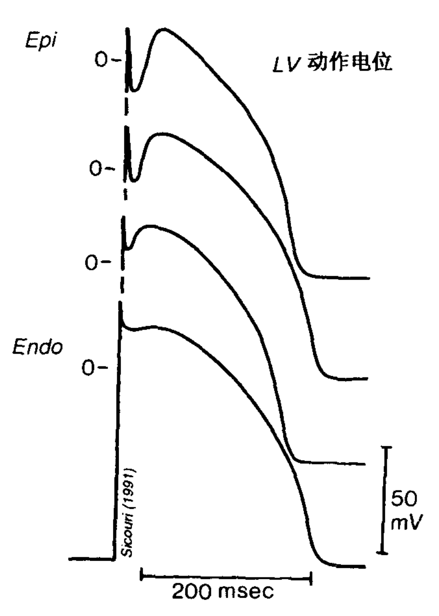


图 4-23　心外膜对心内膜动作电位的模式。注意：心外膜细胞（Epi）突显的尖峰-和-圆顶状型式，早期再极化钾电流 I_{to}活动的结果。Endo 表示心内膜。技术详情见 Sicouri and Antzelevitch, Circ Res 1991；68：1729 - 1741。

第 3 期的起源比较复杂。它决定动作电位的时限（表 4-8）。一种主要意见是，作为起始去极化作用（0 期）的结果，在一段延迟以后，钾电流被激活（I_K 和 I_{K1}），从而使动作电位终止。第二种意见认为，对升高的内部钙发生反应，钙通道关闭，从而不再有钙流入。第三种意见是，钠-钙交换产生的内向电流停止，并变为外向电流（见下节）。第四种意见是，一个内向负电荷的氯离子可能起作用，尤其在儿茶酚胺刺激时（图 4-21）。一旦动作电位已经过去，静息膜电位即可恢复并保持（4 期）。在这个电静止的舒张期，钠-和各种交换系统即重新建立跨越心肌纤维膜任何剩余离子的平衡。在心房和心室细胞，一旦重新获得静息膜电位，它就在整个的舒张期中保持稳定，从而这些细胞就不能自发地激发。在受伤的浦肯野细胞和在窦房结及房室结，可以发生自发性舒张期去极化（4 期）。这是通过复杂的机制完成的，将在第五章叙述。这种去极化作用名曰第 4 期去极化作用（phase 4 depolarization），和 0 期快速去极化相比这是一个很慢的过程。

浦肯野动作电位

概括地说来，浦肯野纤维的动作电位和心内膜的心室细胞的动作电位有很大不同（图 4-2）电流的激活和灭活作用可简括说明如下（图 4-24）。在 0 期，第一个反应是电压激活钠电流，以后发生钙电流的激活。钠电流灭活发生于靠近 0 期的高峰。大约在同一时间，一过性外向电流 I_{to}被激活 1 期，随即被灭活。动作电位平台（2 期）的结束是通过钾电流 I_K 激活和钙电流激活的联合作用。大约在这时，本底（background）的钾电流 I_{K1}被激活，帮助快速再极化作用（3 期）。

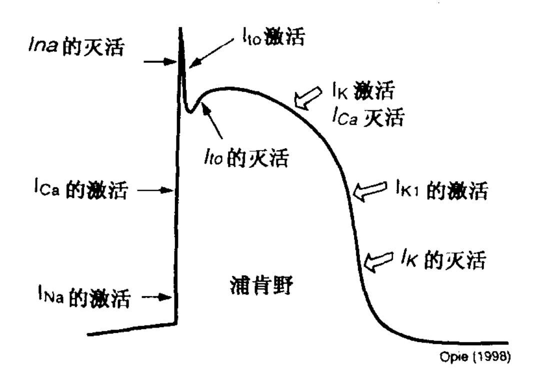


图 4-24　浦肯野纤维激活和灭活的型式。伴随浦肯野纤维的电流如下：钠电流 I_{Na}；钙电流 I_{Ca}；一过性外向电流 I_{to}；电压闸门控制的或迟发的整流器钾电流 I_k；基底钾电流或不规则整流器 I_{k1}。详情见 Hauswirth and Singh（1979）。

钠-钙交换

最近的认真研究发现，钠-钙交换无论在正常心肌动作电位方面，或在刺激-收缩偶联方面都起重要作用（Gilbert，1991）。大量证据说明，3 个钠离子交换 1 个钙离子，这个反应不需要能量，对膜电位及钠、钾离子在膜两侧的浓度都有关系。由于三个 Na^+ 交换一个 Ca^{2+}，所以这个反应是生电性的（electrogenic），其方向朝向钠输送的方向。

任何对交换器存在与否的怀疑都因 Nicoll（1990）的工作而失去意义。他已经对其结构进行了克隆，有 970 个氨基酸，分子量为 108kDa，部分结构和钠泵有同源性。有一个很大的胞浆内结构域，由 520 个氨基酸组成，钙调蛋白（calmodulin）与之结合。对这个潜在的控制机制的意义尚不清楚。现在知道有一个特异性的多肽抑制因子（交换抑制因子多肽，exchange-inhibitor peptide，XIP）（Chin et al.，1993）的存在。

由于钠和钙离子可向内或向外移动，其发生的一部分原因是膜电位引起的（图 4-25），所以这里必定有一个特定的膜电位，在此电位时，离子的分布方式使它们朝某一方向移动要比朝另一方向移动容易。这个逆转电位（reversal potential）（$E_{Na/Ca}$），从理

论上讲，可以根据钠和钙离子在膜两侧的浓度计算出来。然而肌纤维膜下钠和钙离子浓度（更确切地说是它们的活性）仍属未知。逆转电位可能是处在静息电位和去极化电位的中途（Bers，1991）。改变膜电位，例如从 - 85mV 变为 + 20mV，在快速去极化期可影响钠-钙交换，其结果是钠离子倾向于外出，有时把此现象名为“逆转方式的 Na/Ca 交换（reverse mode Na/Ca exchange）”。诱发钠离子早期外流的因素是钠离子的内部积蓄，这些钠离子是通过小的肌纤维膜下间隙中的钠通道进入的（见本章下面“模糊间隙 fuzzy space”）。在这个早期，钙离子进入可能既通过交换，又通过钙通道。

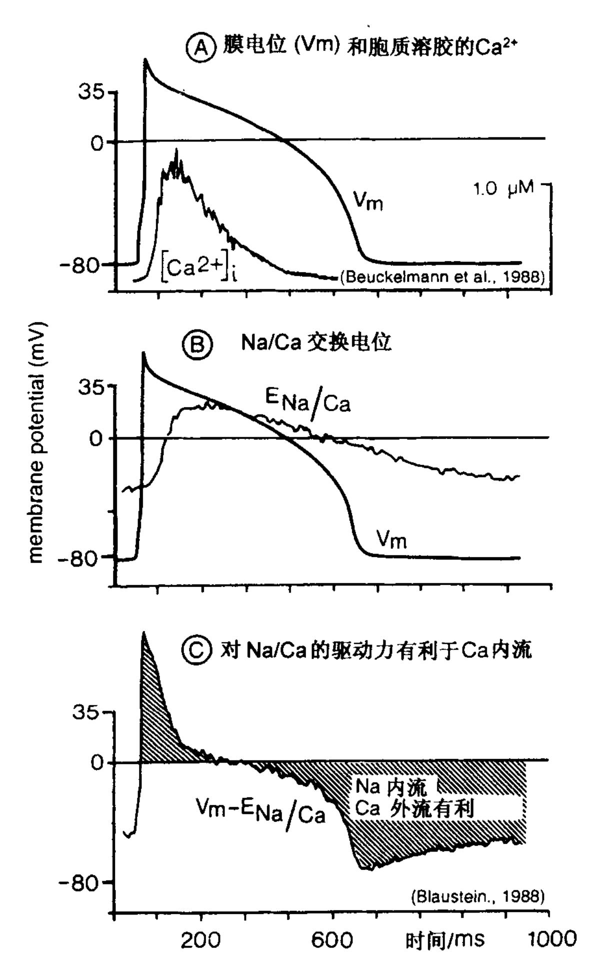


图 4-25 Na/Ca 交换器和动作电位。心室动作电位各期的作用。(A) 动作电位和内部钙的关系。(B) Na/Ca 交换器的电位 ($E_{Na/Ca}$) 作用。注意：在快速去极化起始直后的早期，条件对 Ca^{2+} 流入有利 (C)，而随后在动作电位的第 3 期（图 4-2），条件有利于 Ca^{2+} 流出，从而对 Na^+ 流入也有利。由于 3 个钠离子交换 1 个钙离子，所以形成内向净电流，它对动作电位的晚期起作用。经允许根据 Blaustein et al.（1988）修改。

所以，钙离子在肌纤维膜下快速积蓄，可改变电荷的平衡，其结果是钙离子倾向于离去，钠离子倾向于进入。从而在动作电位平台的晚期，交换器以“向前的方式”

(forward mode) 或“向内的方式”(inward mode) 工作，以促进内向钠电流，从而在动作电位晚期的期限起作用 (Doerr et al., 1990)。

应当理解的是，在上述的动作电位中，钠和钙离子移动的简化的图式，来源于间接证据。除去在动作电位型式发展中，膜电位的变化，和胞质溶胶中钙离子总浓度外，这个图式并不反映确实的实验数据。其他因素应当根据计算机模型进行推算或计算。

交换器的驱动力是：

$$V_m - E_{Na/Ca}$$

V_m 表示膜电位，$E_{Na/Ca}$表示钠/钙泵交换器所携带的电流的逆转电位。这个逆转电位是：

$$3E_{Na} - 2E_{Ca}$$

这又取决于钠和钙离子的电压差别和穿越膜的活性，所有这些都在经常地变化着。当 E_m 比 $E_{Na/Ca}$更正时，钠离子倾向于被驱出。当 I_m 比 $E_{Na/Ca}$更负时，钙离子就倾向于被驱出 (图 4-25)。(本书原文中这一段的 E_m 和 I_m 恐均系 V_m 之误——译者注。)

关于交换器在心律不齐中作用的假说　钠-钙交换器重复而有节律的活动，可以解释某些心律不齐现象 (见第 20 章，触发的心律不齐)。钙过剩将引起钙离子外出和钠离子生电性进入。还有假说认为，胞质溶胶中过剩的钙离子必定发生循环，进入或排出肌质网，这会引起一个节律性内向电流，即一过性内向电流 (transient inward current)。有很好的证据说明在洋地黄诱导的室性心律不齐中这个电流的活性。也有一些见证说明它在缺血和再灌流性心律不齐中的作用。

离子失衡的复原

钠和钙　由于快速打开钠通道，随后又慢速打开钙通道，其结果是，每一个动作电位都会导致早获得钠离子和晚获得钙离子。从理论上讲，这两种离子的不平衡都可以由钠-钙交换器来纠正。在钠经过通道流入之后，交换器的早期活动有助于把刚获得的钠排出。后来钠-钙交换器呈“向前模式”(forward mode) 工作，将有助于把已经获得的钙离子排出。目前尚未证明，这种假说中的平衡作用，事实上是可以发生的，然而这个思路是使人感兴趣的。Noble 的电子计算机计算显示，若能做出钙可以激活交换过程的某种设想，细胞一经到达充分再极化，则 Na/Ca 交换实际就停止。所以可以认为，在动作电位期中，钠-钙交换器本身的工作，就可以使钠和通道顺序开放所造成离子不平衡复原。

钾　在动作电位的再极化期，钾离子有小量丢失。为了对抗一个极大的浓度梯度，把这些离子重新泵入细胞内，需要钠泵的活动。

钠-质子交换和酸-碱平衡

假设质子 (H) 被动地跨越心肌细胞膜分布，则内部 pH 值 (pH_i) 要比预料的更为碱性 (Lazdunski et al., 1985)。所以质子必须被送出细胞之外。这种输送作用是通过 Na^+和 H^+的 1 对 1 的电中性交换而达到的 (图 4-26)。这个交换器 (又名逆向转运器,

antiporter）是由钠离子梯度来驱动的。细胞外的钠离子浓度远高于细胞内（图 4-4）。这个交换器的功能可受到一些抑制因子的影响，包括利尿剂氨氯吡嗪脒（amiloride）和新的特异性抑制剂 HOE694。

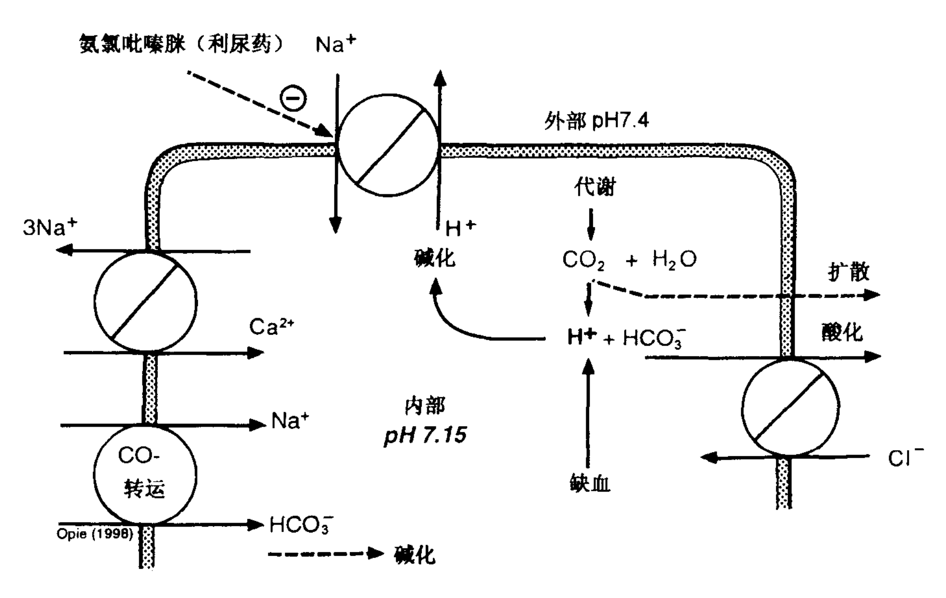


图 4-26 细胞内酸-碱平衡。 Na/H 交换器的作用以及与 Na/Ca 交换器相互作用。Na/HCO_3 协同转运器（cotransporter）和 Cl/HCO_3 交换器各具有碱化和酸化的作用。

这个交换器在缺血和酸中毒时，把质子（H^+）传出细胞，同时把 Na^+ 传入细胞，以纠正酸的负载。这样造成的内部钠增加，可以通过钠-钙交换器，或钠-钾泵的工作来处理（Piwnica-Worms et al，1986）。或者，这个交换随后可以反方向工作，把钠驱出细胞外。在生理上，Na^+/H^+ 交换在蛋白质合成方面的调节也起作用。

钠-钾泵

概括讲来，静息的心肌细胞的肌纤维膜对钠离子基本上无通渗性，但再极化作用使钠通道打开，致使通渗性大大增加。在动作电位平台的晚期，通过钠-钙交换，有更多的钠离子进入。所有这些钠离子，最终都要返回到细胞外间隙，否则钠就超载。这进一步可以形成一种威胁，通过渗透作用，水进入细胞，可能使超载的细胞破裂。跨越细胞膜流入的大部分钠都可由钠-钾泵进行纠正。在动作电位早期，钠-钙交换系统短暂进行工作，把钠驱出细胞，这是与钠-钙交换系统有关的次要成分（图 4-25）。

钠-钾泵利用能量，对抗电化学梯度，把钠驱出细胞之外，把钾驱入细胞之内（图 4-27）。虽然它的通常名称是钠泵（sodium pump），但更为确切的名称是钠-钾泵或 Na^+/K^+ - ATPase。此泵被内部钠或外部钾所激活，利用 ATP 和镁的复合物提供能量。已经确定了 ATP、Na^+、K^+ 和洋地黄的结合部位。

3（Na^+）入→3（Na^+）出

2（K^+）出 →2（K^+）入

$$MgATP^{2+} \rightarrow MgADP^{1-} + P_i^{2-} + H^+$$

每一个输送周期，利用一个分子的ATP。离子首先隐藏在泵蛋白质内，以后再排出到细胞两侧。每排出3个钠离子，必须有1个正电荷离开细胞。因为只有2个钾离子进入。这样，由于留下了1个未平衡的负电荷，使细胞变为带有负电荷，故这个泵是个生电泵。

离子对钠泵的激活作用　钠-钾泵在肌纤维膜上的位置是不对称的，其钠激活位点位于内侧表面，而钾激活位点则位于外侧表面（图4-27）。当内部钠增加时，泵被激活，例如，在钠通道反复开放之后。根据细胞膜流动镶嵌模型（fluid mosaic model），类脂双层上散布着球状蛋白质，其中有的穿越细胞膜。钠-钾泵可能就是这种蛋白质。当K^+结合于外侧，或Na^+结合于内表面时，酶就改变其分子构型，这种构型传布到钠泵的其他亚单位，使它们的构型也变成激活的形式。ATP结合于酶上，形成磷酸化的中间体，后者裂解，以提供钠和钾离子对抗浓度梯度进行传送时所需的能量。这样，泵就被激活了，使3个Na^+交换2个K^+离子。

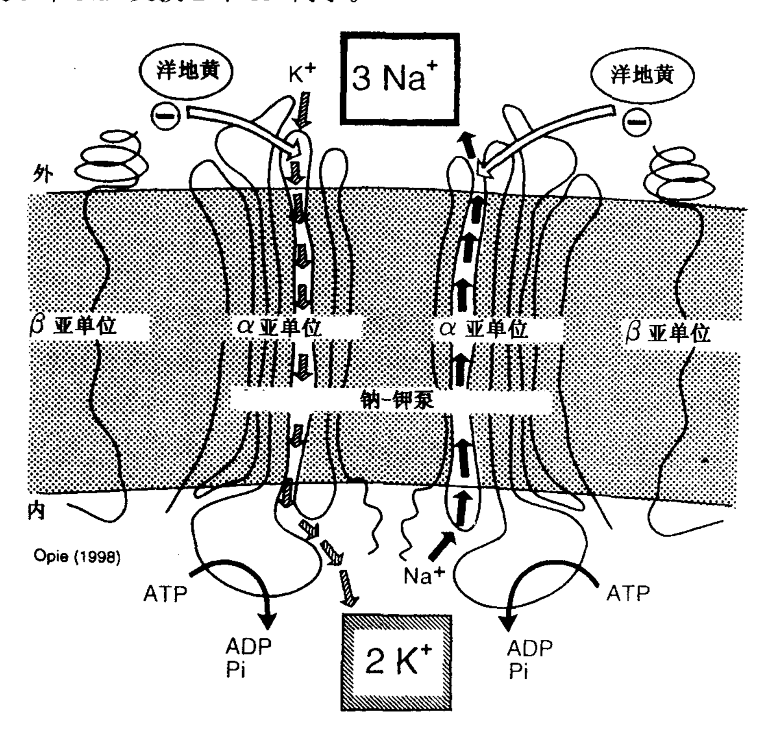


图4-27　钠泵的功能与结构。钠泵（又名Na^+/K^+ ATPase）向外输送3个钠离子，向内输送2个钾离子。这个泵的结构含有2个α-亚单位，每一个亚单位的分子量约为112 000，还有2个包绕的β-亚单位，其分子量约为35 000。离子通道位于α结构域，它也具有①外侧洋地黄结合点，②外侧钾结合点，③内侧钠结合点和④ATP水解部位。注意：外侧的钾抑制洋地黄的结合。

钠泵的分子结构　α亚单位包括一个长多肽链，具有N和C末端，分子量为112kDa。至少有6个，可能是8个跨膜单位（图4-27）。外侧的洋地黄和钾的结合位点，位于跨膜单位之间绞和部（hinge），而钠结合于内部的绞和部。水解ATP的部位

也找到了。对于磷酸化位点的意义仍不明白。

洋地黄效应的意义　洋地黄类化合物，包括地高辛（digoxin）和乌本（箭毒）苷（ouabain），抑制钠-钾泵，增加内部钠，所以，它们促进钠-钙交换，增加内部钙和正的收缩能效应（positive inotropic effect）。这具有双重意义。首先，地高辛用于治疗心力衰竭的病人，以改进心肌的收缩状态。其次，洋地黄化合物常用于生理学实验，以消除此泵的效应，从而可以更好地揭露这个交换系统的功能意义。

钙　泵

在胞质溶胶较低的钙离子浓度和肌质网或细胞外间隙很高的钙离子浓度之间，存在着很大的浓度梯度。对抗这个浓度梯度传递钙离子，需要 ATP 供应能量。肌质网不亚于一个钙泵的电池。这些泵被名曰磷酸蛋白受体（phospholamban，希腊文：*phospho*，磷酸盐；*lamban*，受体）的膜蛋白质所启动。这个受体需要一个磷酸基才能发挥最大活性。这个磷酸化作用可以通过以下两种方式获得：通过①儿茶酚胺 β-肾上腺能刺激，或②通过胞质溶胶内钙离子浓度的增加。所以，伴随收缩期的钙离子增加，将刺激钙进入肌质网，有助于启动舒张期。儿茶酚胺的刺激将进一步加速钙离子进入肌质网，以缩短舒张期，并加速心脏松弛，以便左心室能够更好地充盈。

镁

镁是胞质溶胶的重要成分，并对许多酶反应具有重要性（包括钠泵、肌动蛋白、ATP 酶、氧化磷酸化反应和各种糖酵解酶类）。ATP 和其他腺苷核苷酸需要以其离子化形式和镁发生螯合，才能发挥其重要功能。细胞内镁的总量约为 8mmol/kg 湿重。根据计算，细胞内总含量约为 17mmol/L（Page et al，1972）。其中大约有 10mmol/L 应与腺苷核苷酸结合，一小部分与线粒体（总量的 12%）及肌原纤维（总量的 2%）结合。测量真正的细胞内镁含量是困难的。镁的活性（activity）应大约为 0.6mmol/L（表 4-1），然而对这些数据是有争议的（Garfinkel et al.，1986；Kirkels et al.，1989）。在严重缺血时，这个数值可能要增加 10 倍。这可能是由于随着 ATP 总量的降低，结合于 ATP 的镁被释放。缺血诱发的镁增加很是重要，甚至在 ATP 总量只有微小减少时，它也可以致敏 ATP 控制的钾通道，使之打开（Lederer et al.，1989）。

调节镁传入和传出心肌细胞的机制尚不明白，可能和一个交换器有关（Romani et al.，1993），现有的资料显示，镁和心搏动收缩的调节无关，虽然它是某些关键性酶的重要调节因子。

非特异性牵张通道

在心肌持续进行繁重工作时，心肌发生的牵张（stretch），和由于代偿性心脏肥大而发生的蛋白合成之间究竟有何联系？这个问题尚未解决（见第 16 章）。有几种类型的非心肌细胞，从简单的原虫，到耳的毛细胞，都能把机械性细胞变形，转化成离子通道

的激活，使离子通过闸门得以进入。这种通道可以对机械性受体（mechanoreceptors）的刺激发生反应。在心肌中，这类牵张激活的通道（strech-activated channels）（SACs），起机械性受体的作用，并接纳钙离子（Suleymanian et al.，1995）。在急性心肌牵张时，SACs 可能有助于增加心肌收缩的力量（见 Anrep 效应，第 13 章）。

离子流动的能量

离子对抗一个浓度梯度进行传送时，需要能量。究竟有多少 ATP 消耗于保持离子梯度？这是不易计算的，而且还需要一些假定。最简单的是考察一下钾离子的流动。传送 0.7μmol K^+/（g·min），需要 0.35μmol ATP/（g·min），或约 4μL O_2/（g·min）。这和人类心肌氧吸收成为明显对比。人类心脏在基础条件下的氧吸收约为 100μL/（g·min）。所以，心脏需要能量的大约 4% 可能消耗于钠-钾泵对钾的驱动作用。这个泵会最终平衡钠的离子运动。当根据需要，把已经进入的钠再泵出时，对其能量需要则应做更高的估算，得到的数据可达 15%（表 4-9）。钠通过快速钠通道的进入，约只需 ATP 总产量的 2%。

估算说明，钙离子进入和排出肌纤维膜，需要能量较少，不超过心肌利用 ATP 量的 3%（表 4-9）。细胞内钙离子运动也需要能量。在舒张期，肌纤维膜摄取钙时，每 2mol 的钙需要 1mol ATP。这样利用的能量，可使钙在肌质网中浓度增高 1 000 到 5 000 倍。被心脏摄取的总氧量中，有相当大的百分比（达 20%）用于伴随舒张期的钙摄入。

表 4-9　离子流动和心肌动作电位各期所需 ATP 量的估算值

		增加心搏率的效应[b]		
	K^+-滞留心肌[a]	75 次/min[b]	150 次/min[a]	330 次/min[a]
	μmol/（g·min）	μmol/（g·min）	μmol/（g·min）	μmol/（g·min）
总的钠流	可达 0.1	3.1	6.2	13.6
快速通道（I_{Na}）	—	0.4	0.8	1.7
钾流	已包括在上面	已包括在上面	已包括在上面	已包括在上面
钙流				
慢通道[c]（I_{si}）收缩性	—	0.1～0.5	0.2～1.0	0.4～2.2
Ca^{2+} 流				
为 50% 张力	约为 1.2	约为 2.4	—	—
为高峰张力	—	—	—	约为 30
所需 ATP 总量	10	23	41	152
分解的百分数				
Na^+ 流	可达 1%	15%	15%	9%
I_{Na}	—	2%	2%	1%
I_{si}	—	0.4%～2.2%	0.5%～2.4%	0.3%～1.5%
平均内部 Ca^{2+} 流	—	5%	6%	—
内部 Ca^{2+} 流高峰	—	—	—	20%

[a] 分离的大鼠心。

[b] 狗心。

数据根据 Opie 表 4-5。The Heart. Physiology, Metabolism, Pharmacology and Therapy. 第一版。Orlando, Fl: Grune & Stratton, 1984.

总 结

1. 心脏细胞摄入钾和排出钠以产生静息负性膜电位。这个功能是由跨越细胞膜的钠泵（钠-钾 ATPase）完成的。
2. 当兴奋波到达时，它启动去极化作用，这引起一个电流，打开钠通道的电压控制闸门，使带正电荷的钠离子快速进入（动作电位的 0 期）。随着去极化的进行，钙通道打开，因为它的激活比钠通道需要更少的负电压。当去极化停止以后，有一个简短的快速再极化（1 期），随后动作电位变平进入平台期（2 期）。动作电位平台是由于钙离子持续进入引起的。
3. 钾通道有两种主要类型：一种是电压控制的闸门，另一种是配体操作的闸门。使去极化作用按时间顺序进行，正是电压控制通道的作用。
4. 在舒张期钾离子离开细胞，作为一种基础电流，它保持静息膜电位。在再极化时，钾电流重新开始流动，作为整流电流，它有助于终止动作电位平台（3 期），以重新获得静息电位（4 期）。

上面的描述适用于收缩性心肌细胞和传导性浦肯野纤维，不适用于自发性激起的结组织（spontaneously firing nodal tissue），这将在下一章介绍。

鸣谢：E. Carmeliet 教授，Leuven 教授，Belgium 教授盛情地审阅了本章。

复习题（大学生用）

1. 何谓电压依赖性离子通道？
2. 试描述两种类型的钙通道。
3. 调节钾的两种机制是什么？试述四种特异性钾通道的名称和功能及其调控原则。
4. 试述动作电位的各期以及动作电位平台是如何调控的。
5. 简述钠-钙交换及其生理意义。

复习题（进修生用）

1. 心室细胞的静息膜电位约为 −85mV。这与哪一些重要离子有关？由什么管理它们的跨膜分布？
2. 何谓电流，何谓通道？描述可以解释心室动作电位各期的电流。
3. 钠通道是怎样形成的？哪一类常用的抗心律不齐药可改变钠通道打开的概率？举出一种假说，解释其工作方式。
4. 钙通道的打开被 β-肾上腺素能刺激所促进，被钙拮抗药物所减低，试解释这两种变化。
5. 列举下述每一种钾电流的主要区别：迟发型整流器及其成分 HERG、内向性整流器、一过性外向电流和 ATP 调控的电流。
6. 乙酰胆碱和腺苷是如何引起窦房结放电率变慢的？
7. 发生于缺氧时的动作电位的变化是什么？如何解释它们？
8. 钠-钙交换器的生理功能何在？它们怎样对心肌动作电位起作用？

参考文献

1. Ackerman MJ, Clapham DE. Cardiac chloride channels. *Trends Cardiovasc Med* 1993;3:23–28.
2. Aksnes G. Why do ischemic and hypoxic myocardium lose potassium. *J Mol Cell Cardiol* 1992;24:323–331.
3. Ashford MJL, Bond CT, Blair TA, Adelman JP. Cloning and functional expression of a rate heart K_{ATP} channel. *Nature* 1994;370:456–459.
4. Attali B. A new wave for heart rhythms. *Nature* 1996;384:24–25.
5. Bean BP. Two kinds of calcium channels in canine atrial cells. Differences in kinetics, selectivity and pharmacology. *J Gen Physiol* 1985;86:1–30.
6. Bennett PB, Valenzuela C, Chen L, Kallen RG. On the molecular nature of the lidocaine receptor of cardiac Na^+ channels. Modification of block by alterations in the α-subunit III–IV interdomain. *Circ Res* 1995;77:584–592.
7. Bers DM. In: *Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force.* Boston: Kluwer Academic, 1991.
8. Bertrand D, Bader CR, Berheim L, Haimann C. K_{Na}. A sodium-activated potassium current. *Pflugers Arch* 1989;414(suppl 1):76–79.
9. Blaustein MP. Sodium/calcium exchange and the control of contractility in cardiac muscle and vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(suppl 5):56–58.
10. Carmeliet E. Potassium channels in cardiac cells. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992;6:305–312.
11. Chin TK, Spitzer KW, Phillipson KD, Bridge JHB. The effect of exchanger inhibitory peptide (XIP) on sodium–calcium exchange current in guinea-pig ventricular cells. *Circ Res* 1993;72:497–503.
12. Coetzee WA. Channel-mediated calcium current in the heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988;1: 447–459.
13. Colquhoun D, Hawkes AG. The principles of the stochastic interpretation of ion-channel mechanisms. In: Sakmann B, Neher E (eds). *Single-Channel Recording.* New York: Plenum, 1983;135–175.
14. Colvin RA, Ashavaid TF, Katz AM, Herbette LG. Estimation of receptor densities in canine cardiac sarcolemmal vesicles [Abstract]. *Circulation* 1983;68(suppl III):399.
15. Deal KK, England SK, Tamkun MM. Molecular physiology of cardiac potassium channels. *Physiol Rev* 1996;76:49–67.
16. Dixon JE, Shi W, Wang H-S, et al. Role of the Kv4.3 K^+ channel in ventricular muscle. A molecular correlate for the transient outward current. *Circ Res* 1996;79:659–668.
17. Doerr T, Denger A, Doerr A, Trautwein W. Ionic currents contributing to the action potential in single ventricular myocytes of the guinea-pig studied with action potential clamp. *Pflugers Arch* 1990;416:230–237.
18. Ferrero JM Jr, Saiz J, Ferrero JM, Thakor NV. Simulation of action potentials from metabolically impaired cardiac myocytes. Role of ATP-sensitive K^+ current. *Circ Res* 1996;79:208–221.
19. Garfinkel L, Altschuld RA, Garfinkel D. Magnesium in cardiac energy metabolism. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18:1003–1013.
20. Gilbert JC, Shirayama T, Pappano AJ. Inositol triphosphate promotes Na/Ca exchange current by releasing calcium from sarcoplasmic reticulum in cardiac myocytes. *Circ Res* 1991;69:1632–1639.
21. Goldman DE. Potential, impedance and rectification in membranes. *J Gen Physiol* 1943;27:37–60.
22. Grant AO. Evolving concepts of cardiac sodium channel function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1990;1:53–67.
23. Hauswirth O, Singh BN. Ionic mechanisms in heart muscle in relation to the genesis and the pharmacological control of cardiac arrhythmias. *Pharm Rev* 1979;30:5–63.
24. Jan LY, Jan YN. Potassium channels and their evolving gates. *Nature* 1994;371:119–122.
25. Kantor PF, Coetzee WA, Carmeliet EE, et al. Reduction of ischemic K loss and arrhythmias in rat hearts. Effect of glibenclamide, a sulfonylurea. *Circ Res* 1990;66:478–485.
26. Katz AM. In: *Physiology of the Heart.* 2nd ed. New York: Raven, 1992;453.
27. Katz AM. Cardiac ion channels. *N Engl J Med* 1993;328:1244–1251.
28. Kirkels JH, van Echteld CJA, Ruigrok TJC. Intracellular magnesium during myocardial ischemia and reperfusion: possible consequences for postischemic recovery. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:1209–1218.
29. Krapivinsky G, Gordon EA, Wickman K, et al. The G-protein–gated atrial K^+ channel I_{KACh} is a heteromultimer of two inwardly rectifying K^+-channel proteins. *Nature* 1995;374:135–141.
30. Lazdunski M, Frelin C, Vigne P. The sodium/hydrogen exchange system in cardiac cells: Its biochemical and pharmacological properties and its role in regulating internal concentrations of sodium

and internal pH. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:1029–1042.
31. Lederer WJ, Nichols CG. Nucleotide modulation of the activity of rat heart ATP-sensitive K channels in isolated membrane patches. *J Physiol* 1989;419:193–211.
32. Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res*, 1994;74:1071–1096.
33. Matsuda JJ, Lee HC, Shibata EF. Acetylcholine reversal of isoproterenol-stimulated sodium currents in rabbit ventricular myocytes. *Circ Res* 1993;72:517–525.
34. Nicoll DA, Longoni S, Philipson KD. Molecular cloning and functional expression of the cardiac sarcolemmal Na^+-Ca^{2+} exchanger. *Science* 1990;250:562–565.
35. Noble D, Noble SJ, Bett CL et al. The role of sodium-calcium exchange during the cardiac action potential . *Ann NY Acad Sci* 1991;639:334–353.
36. Page E, Polimeni PI. Magnesium exchange in rat ventricle. *J Physiol* 1972;224:121–139.
37. Philipson LH. ATP-sensitive K^+ channels: Paradigm lost, paradigm regained. *Science* 1995;270:1159.
38. Piwnica-Worms D, Jacob R, Shigeto N, et al. Na/H exchange in cultured chick heart cells: Secondary stimulation of electrogenic transport during recovery from intracellular acidosis. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18:1109–1116.
39. Pragnell M, Waard MD, Mori Y. Calcium channel beta-subunit binds to a conserved motif in the I–II cytoplasmic linker of the $alpha_1$-subunit. *Nature* 1994;368:67–70.
40. Quast U, Glocker S. Vascular pathology and the K_{ATP} channel. In: Yellon DM, Gross GJ (eds). *Myocardial Protection and the K_{ATP} Channel.* Boston: Kluwer Academic, 1995;31–50.
41. Reuter H. Electrophysiology of calcium channels in the heart. In: Opie LH (ed). *Calcium-Antagonists and Cardiovascular Disease.* New York: Raven, 1984;43–51.
42. Romani A, Marfella C, Scarpa A. Regulation of magnesium uptake and release in the heart and in isolated ventricular myocytes. *Circ Res* 1993;72:1139–1148.
43. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysical properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circ Res* 1991;68:1729–1741.
44. Singh BN, Collett JT, Chew CYC. New perspectives in the pharmacologic therapy of cardiac arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1980;22:243–301.
45. Suleymanian MA, Clemo HF, Cohen NM, Baumgarten CM. Stretch-activated channel blockers modulate cell volume in cardiac ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:721–728.
46. Tomaselli GF, Backx PH, Marban E. Molecular basis of permeation in voltage-gated ion channels. *Circ Res* 1993;72:491–496.
47. Tsien R. Excitable tissues: the heart. In: Andreoli T, Hoffman JF, Fanestil DD, Schulz SG (eds). *Physiology of Membrane Disorders.* New York: Plenum, 1986;475.
48. Woodbury JW. Interrelationships between ion transport mechanisms and excitatory events. *Fed Proc* 1963;22:31–35.
49. Yatani A, Bahinski A, Mikala G. Single amino acid substitutions within the ion permeation pathway alter single-channel conductance of the human L-type cardiac Ca^{2+} channel. *Circ Res* 1994;75: 315–323.
50. Zhang J, Ellinor PT, Aldrich RQ, Tsien RW. Molecular determinants of voltage-dependent inactivation in calcium channels. *Nature* 1994;372:97–100.
51. Zipes DP. Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological considerations. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease.* Philadelphia: Saunders, 1988;581–620.

第 5 章

心搏器、传导系统和心电图

并不是只有一种离子流动和窦房结起搏作用有关系。

Irisawa et al., 1993

心肌的电冲动产生于窦房（SA）结，通过心房，快速传递到房室（AV）结；在此部位，经过过滤和延缓。随之进入 His 束及其束支的另一个快速传导期，最后在心室细胞引起兴奋-收缩偶联反应（excitation-contraction coupling）。这个全部过程可以用心电图（electrocardiogram）（ECG）进行监测（图 5-1）。这些事件的启动是由于 SA 结自主性起搏活动引起的，在此部位发生了自发性舒张期去极化作用。

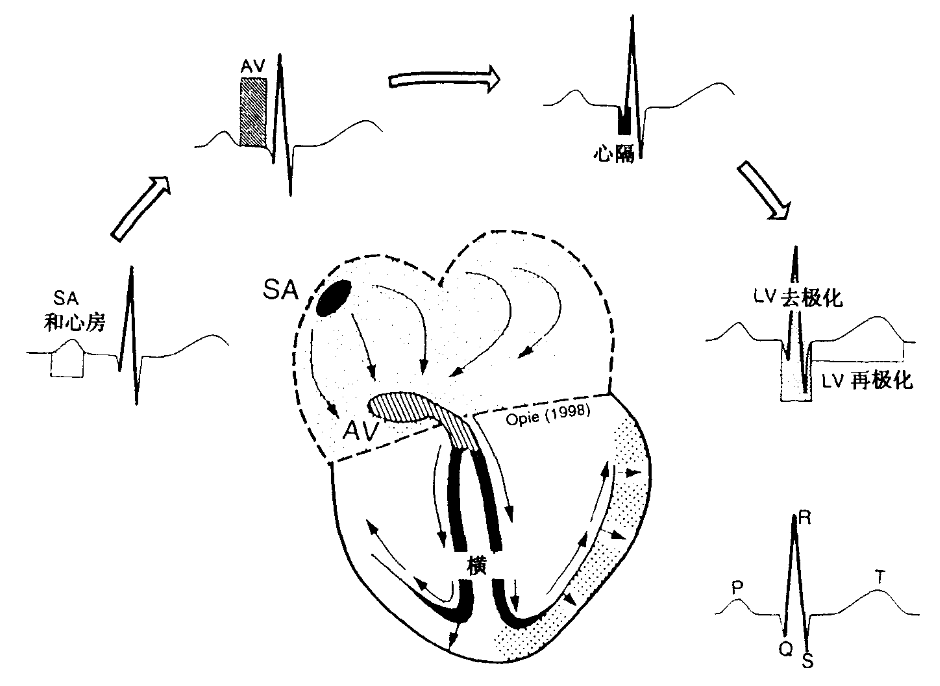


图 5-1 心搏动和 ECG 型式。去极化电波从位于 SA 结的起搏点，传播于左右心室，引起 ECG 大部分 P 波。传导经过 AV 结时明显减慢，引起 P 波与 Q 波间的间隔。以后传导加速，通过 His 束-浦肯野系统，并立即到达心隔，引起一个小Q波。随后到达左室，在ECG基底引起QRS波。在此之后发生心室去极化、直到 T 波之末。右下部的 ECG 曲线，显示在正常复合波中标示各波的常用字母（P、QRS、T）。

窦房结的自主性

SA结的内部时钟（internal time clock of SA node）是怎么能够知道以规律的时间间隔，进行规律的舒张期去极化，从而能够恰当地启动心搏动？对于形成SA自主性起搏电流（pacemaker current）的解释，以前认为外向钾电流起主要作用，现在转而强调内向电流具有另外更为重要的作用（表5-1）。然而，对于SA反复自发性兴奋爆发的确切机制仍然未能完全了解，尽管这对心脏的泵血作用，从而对于人类和动物的生命是极为重要的。

表5-1　窦房结中的4种起搏电流

电流	量	作用
外向衰变电流 I_k	-50mV起始激活 在-10mV完全激活[a]	去极化时灭活，从而内向电流取而代之
内向背景电流 I_p 或 I_b	尚不太确定；不受β-或Ca^{2+}阻抑剂抑制	可能起始自发性去极化的前一部分
内向钙电流 $I_{Ca\text{-}T}$和 $I_{Ca\text{-}L}$	$I_{Ca\text{-}T}$在-60到50mV激活[b] $I_{Ca\text{-}L}$在-30mV激活；可被Ca^{2+}阻抑剂抑制	舒张期去极化的后半部分 动作电位的急剧上扬曲线
内向电流 I_f， I_f（Na^+和K^+）	在超极化电位时开始激活，范围为-90到-50mV[c]，β-反应	可起始自发性去极化，特别是在β刺激期间

β，β-肾上腺能；Ca^{2+}阻抑剂；钙拮抗性剂物。

[a] Irisawa and Nona. J Mol Cell Cardiol 1984；16：777-781.

[b] Hagiwara et al. J Physiol 1988；395：233-253.

[c] Brown and DiFrancesco. J Physiol 1980；308：331-351.

窦房结的结构

在解剖学上，人类SA结呈纺缍状，其大小约为20mm×3mm×1mm。它含有成簇的细胞，收缩纤维贫乏，自主性活性主要存在于起搏器或P细胞（pacemaker或P cells）（图5-2）。过渡性细胞（transitional cells，或移行细胞）与之相反，位于SA结的周缘。从P细胞逐渐变为周缘细胞，这大概可以解释中央部位和周缘部位动作电位型式的差别。

每一簇P细胞都有基底膜包绕，而在P细胞之间的连接部位大部分是未分化的。P细胞之间的连接仅靠细胞膜之间简单的并置。这样的配位很有好处，足可以使跨膜电位在一个簇内的所有细胞中，几乎同时发生变化。P细胞各簇之间的同步化起源于一个占优势的起搏位点。这个优势的起搏位点，可以根据生理刺激反应而发生转移。例如，发生肾上腺素能性或副交感性释放反应时（Opthof，1988）。这样，占优势的自主性基（The dominant autonomic tone）从交感性变为副交感性，或从副交感性变为交感性时，

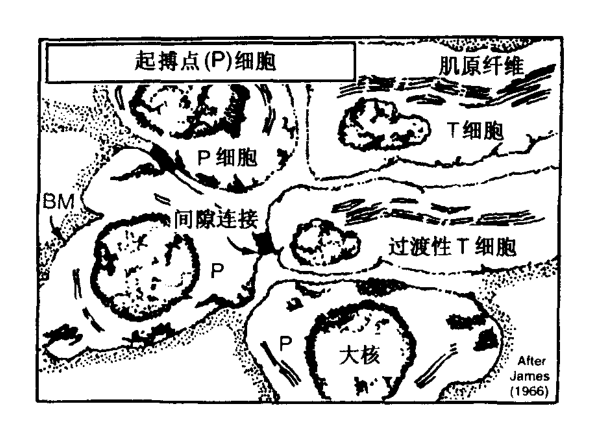


图 5-2 SA 结的 P（起搏点）细胞。 心搏起源于起搏点。这种细胞中肌原纤维含量极少，有一个大的突显的核，在 P 细胞之间偶然可见间隙连接。过度性 T 细胞，在组织学上靠近正常心肌细胞，帮助心搏动从 P 细胞传出。BM：基底膜。（经美国心脏学会允许，根据 James et al . Circulation 1966;34：139 修改）。

占优势的起搏点采尺放部位可以发生转移。例如，副交感刺激似可引起占优势的起搏点转移到爆发较慢的，更为边缘的细胞。由于自主性神经分布在 SA 结中比在 AV 结中更为密集，自主性基调的变化对起搏器（SA 结）活性的影响，更比对过滤器（AV 结）的影响大得多。

去极化的型式

SA 组织最重要的特点是动作电位的第 4 期发生自发性舒张期去极化（图 5-3）。这个去极化作用大约在 -65mV 开始。当细胞的激活阈值（activation threshold）达到大约 -40mV时，结细胞开始爆发（fire），同时，快速的去极化启动（SA）结动作电位，这个动作电位的型式和前章描述的型式显著不同。实际上，平台并不存在，这是因为快速起始的钾依赖性去极化作用。这个作用是由于激活“迟发性整流器（delayed rectifier）”钾电流 I_K 所引起的（表 4-6）。

迟发性整流器钾电流和背景电流

在起搏器细胞中的主要钾电流是迟发型整流器电流 I_K，而 I_{k1}并不存在（Irisawa et al.，1993）。这个钾电流 I_K 流动速率的变化，对于控制 SA 结动作电位的型式很是重要（图 5-3）。这个电流被到达动作电位顶峰的完全去极化阈值所激活，所以它对再极化起作用，而且随着时间推移（它是时间依赖性的），发生衰变，使内向电流接续其作用，启动下一波的去极化。这个现象可以说明，为什么在描述 SA 自动化活动（automaticity）时，常常强调衰变钾电流（decaying potassium current）的道理。一种估计认为，衰变的 I_K 的显现大约是在 SA 起搏细胞自发性去极化期的前一半位相（Hagiwara et al.，

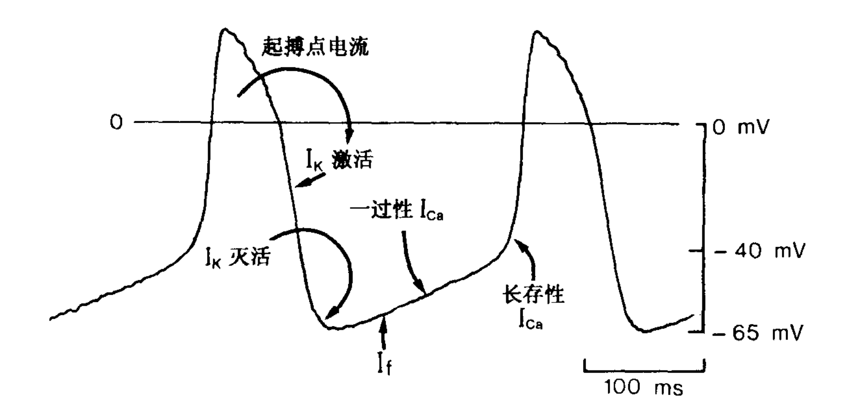


图 5-3 AV 结中的起搏器电流。有四种起搏器电流。再极化钾电流 I_k，由完全去极化所激活。以后，随着电压降低，它被灭活并衰变。此时内向电流开始流动，这是 I_b（非特异性基底电流，未显示）和 I_f（由超极化诱发的内向电流）。之后到达为激活一过性内向电流 $I_{Ca\text{-}T}$的电压范围。再往后，就到了激活 AV 结动作电位本身的阈值，从而发生快速去极化，产生 SA 结动作电位的典型上扬峰，包括 $I_{Ca\text{-}L}$。关于各电流的详情，参看表 5-1 和图 5-4。

1988)。后一半位相主要由钙电流引起，它大约在 - 60～ - 50mV 时开始流动。

看来，这里还有一个恒定的背景内向电流（constant background inward current)，当其他电流被封闭时，它仍然存在。有时这个电流名曰 I_P（p = pacemaker 起搏器）或 I_b（b = background，背景)。其驱动力似为钠离子沿其浓度梯度发生的自发性内运动。这个背景内向电流可以解释，为什么外向钾电流衰变时，SA 结的细胞能够自发地去极化 (Irisawa et al.，1993)。

缓慢的内向 SA 结钙离子

缓慢的内向钙电流（I_{Ca}）可解释清晰而缓慢增加的去极化的后一半时间（Hagiwara et al.，1988)。当正常心室肌的快速位相被河豚毒素（tetrodotoxin，TTX)，或被无钠但富含钙的灌流液所消毒时，这样形成的缓慢电流的性质和在 SA 组织中形成的相似。降低外部钙离子浓度到零或利用钙拮抗剂异搏定（verapamil）和硫氮酮（diltiazem)，可以阻滞结组织的内向电流。异搏定抑制窦的起搏器，以增加自发性爆发周期时间。β-肾上腺能受体兴奋剂对此效应有对抗作用，认为这可以打开钙通道，促进持续时间长的钙电流 I_{Ca-L}。

在两种钙通道中（见表 4-5)，一过性 T 型通道首先打开，因为此通道的活性，与持续时间长的通道相比，在更负的电压下就可以被启动。T 电流主要和缓慢舒张期去极化后一半时间的早期相位有关（图 5-3)。对 SA 细胞用电压钳（voltage clamp）的研究显示，钙电流可被分解为一个一过性成分，其阈值约为 - 40～ - 50mV，另一个是持续时间长的成分，其阈值约为 - 30mV。无论是标准的钙拮抗剂或 β-肾上腺能阻断剂都不能抑制 SA 结的早期一过性钙电流（I_{Ca-T})。在实验中，当一过性通道被完全阻断时，仍可发生缓慢的舒张期去极化作用（Hagiwara et al.，1988)，比正常者慢，因为在较低

负电压下（即接近 0 时）L 通道会很快的打开。

内向性电流 I_f

对 SA 结进行电压钳的研究也鉴定了一个内向电流，它发挥最佳效应的电压范围比通常见于中心位置的 SA 细胞的电压更负。由于其意外的和“稀奇的”（funny）特点，就把这个新电流命名为 I_f（f = funny，译者注）。这个电流的激活范围（-90～-50mV）和自发性搏动 SA 结的正常舒张期电压范围相互重叠，但并不是与之一致。这样，只有当 SA 结超极化（hyperpolarization）时，I_f 才充分发挥作用。对于 I_f 作为潜在性起搏电流的问题，仍有争议。一种意见认为，I_f 在 SA 细胞结中的激活阈值只有 -35～-45mV，从而这个电流在生理上具有重要性（图 5-另外一种可能是，β-肾上腺素能刺激使起搏的焦点从 SA 结中占优势的 P 细胞，转移到周缘过渡型细胞，它们具有较低的负静息膜电位，甚似心房细胞，这时 I_f 起更为主要的作用。β-肾上腺能刺激也可使 I_f 的激活范围移向更正的电位（Chang et al.，1990）。当占优势的起搏器细胞由于缺血受到损伤或受到药物控制时，也可发生相似的起搏转移（pacemaker shifts）。在超极化期激活的内向电流，一般命名为 I_h（h = 超极化，hyperpolarization）。这和 I_f 是一样的。大概钠电流和钾电流也都可以携带 I_f 起搏电流，然而钠离子被认为起主要作用。

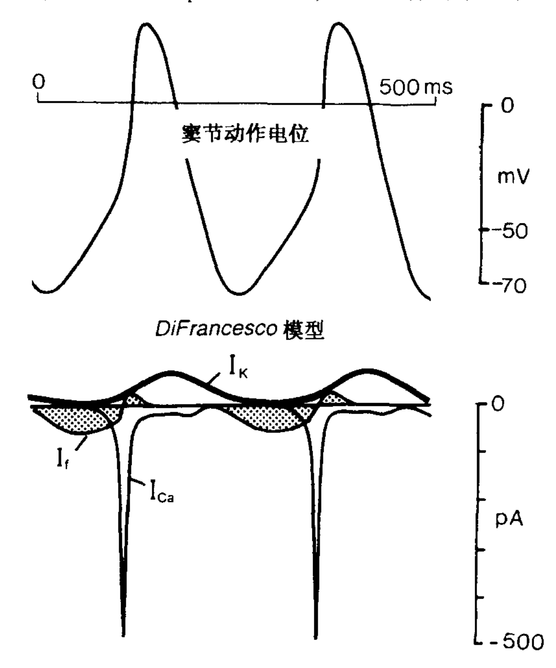


图 5-4 DiFrancesco 模型（1991）。三个主要起搏点电流为(1)衰变的 I_k，(2) I_f 和 (3) I_{Ca}。I_{Ca} 包括一过性（I_{Ca-T}）和长存性（I_{Ca-L}）成分。注意：在这个记录中舒张期膜电位降到了 -75mV以下，比图 5-3 所示者更负，图 5-3 之舒张期电位为 -65mV。所以，DiFrancesco可能研究的是更为周缘的窦细胞，从而是更为去极化的窦细胞，这些细胞的 I_f 可能活性更高。

窦房结的安全因素

在 SA 结，至少有 3 个起搏电流（I_k、I_{Ca}和 I_f），再加上背景内向电流，共有 4 个电流作为安全因素。这样，当任何一个电流受到抑制时，尚有其他至少 2 个电流来完成生命攸关的去极化功能（图 5-1）。其中哪一个起搏电流最重要？Irisawa 的小组（1995）认为，所有这 4 个电流都起作用。首先是外向 K^+ 电流即 I_k 的衰变，这是由前一个结动作电位激活的。随后，背景内向电流去极化达到自发性爆发的值。I_f 也和 I_{Ca}一样，在晚期起作用。SA 起搏作用具有许多安全因素：当一个起搏的结失去作用时，就有另一个在旁边的结取而代之（Irisawa et al.，1993）。另一种意见认为，I_f 也可以是主要的起搏电流，它的作用常被忽略（DiFrancesco，1991）。

窦房结的自主性控制

运动或情绪激动时，心动过速是由于交感神经刺激和副交感神经控制的去除这二者的联合效应。迷走神经的活动，促进心动过缓，而肾上腺素能的活动，促进心动过速。所以有理由认为，对心率的这个两个相反的效应，可以用它们对 SA 结相反的作用来解释。

迷走性刺激：乙酰胆碱调控的钙通道

乙酰胆碱是迷走神经激活的信使，可减低 SA 结动作电位的幅度、速率和持续时间。在生理性迷走神经刺激时，SA 结并没有被封闭，而是起搏功能转移到爆发速率较低的细胞，此外，乙酰胆碱还有助于打开某些钾通道，使外向钾电流 I_{KACh}流动（见图 4-9）。这样涉及的通道是乙酰胆碱激活的钾通道（acetylcholine-activated potassium channel）（见表 4-7）。根据定义，它对副交感性迷走神经刺激发生反应而打开。这个通道又名毒蕈碱性乙酰胆碱控制钾通道（muscarinic acetylcholine-gated potassium channel），因为，正是由于毒蕈碱受体的活性，对释放的乙酰胆碱发生反应。通过这个特异性钾通道的开放，SA 结膜的电位即被驱动朝向超极化的方向，而带正电荷的钾离子离开肌纤维膜的内侧。这个乙酰胆碱诱导的超极化反应减低激活阈已经达到的效率，这是由于更负的起始超极化电位（图 5-。此外，乙酰胆碱也抑制持续时间长的钙电流 I_{Ca-L}。

与乙酰胆碱的作用有关的细胞内信号将在第 7 章充分讨论。简言之，特异性 G 蛋白 G_k 从乙酰胆碱毒蕈碱受体传递信号给通道的激活阀门（见图 4-19），这样，使电流更容易流动。此外，刺激毒蕈碱受体，控制环腺苷酸（cAMP）的形成，这是 β-肾上腺素能活性的信使。一个重要的意见认为，毒蕈碱的刺激也可以活化氧化氮合成酶（nitric oxide synthase，NOS），它刺激形成 cGMP，以对抗 cAMP 对钙电流 I_{Ca-L}的促进作用。从而，内向性钙电流也可因迷走神经刺激而减少。通过所有这些反应，使去极化的内向电流更加难以发挥作用，而使 SA 结放电速率降低。

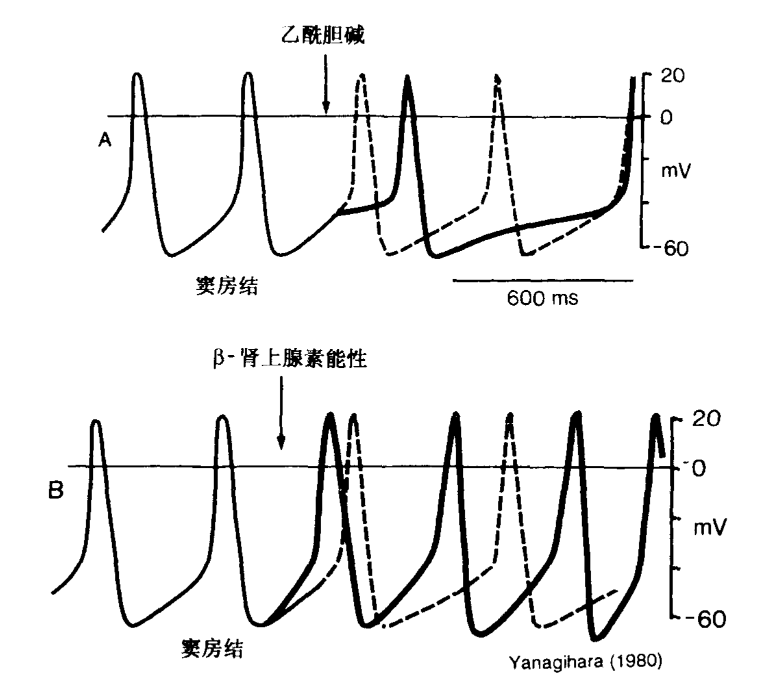


图 5-5　A：迷走神经张力增加抑制 SA 结。在迷走系统的终末神经元中释放乙酰胆碱（ACh），它作用于毒蕈碱受体，刺激细胞内蛋白（G_k），后者打开 I_{kACh} 的激活闸门（见图 4-17），其结果是钾离子的外流和超极化，所以需要较长的时间达到激活阈值，以引起结动作电位自发性爆发。心搏变慢（窦性心动过缓）。**B：肾上腺素能性 SA 结刺激。**β-肾上腺素能性刺激加速心脏的起搏，增加其爆发的速率（窦性心动过速）。通过尚未明了的步骤，β-受体的占据导致超极化作用。可能是起优势作用的起搏点区域移向了 SA 结的周缘部位，这里的细胞比中央地区的细胞是更为移行性的和更为极化的。当舒张期电位足够低时，电流 I_f 爆发。这个电流对 β-肾上腺素能性刺激发生反应，不对迷走刺激发生反应。这个电流的爆发很快导致膜的极性丢失，以达到正常的激活阈值，这使 I_{Ca-L} 变得活性更高，以促进去极化过程。早期去极化作用导致早期激活 I_k，伴有更大速率的再极化。总的去极化的程度很大，这是由于这两个电流联合作用的结果。关于原始的电脑计算，参阅 Yanagihara et al.（1980）。

交感神经肾上腺能刺激对窦房结的作用

β-肾上腺素能性刺激的效应更为复杂（图 5-5B）。首先，肾上腺素能性刺激可使 SA 结发生超极化，这可以引起从正常占优势的 P 细胞部位发生起搏点的转移（pacemaker shift），同时使其典型的起搏点动作电位转变为更像心房组织的型式，从而在舒张期更为极化。β-肾上腺素能性刺激引起超极化作用的机制问题仍有矛盾，但和乙酰胆碱引起的完全不同。大概 β-肾上腺素能性刺激增加生电性钠-钾泵的活性。这样引起的超极化作用改变舒张早期的起搏电位到 I_f 电流活性所需的范围，这样，脉冲的激活发生得早，并且需要较少的时间达到正常的激活阈，到达此阈值时，钙电流开始流动。在迷走神经刺激时，乙酰胆碱引起的相似的超极化作用，不引起 I_f 流动，所以人们认为，乙酰胆

碱可直接控制 I_f（DiFrancesco and Tromba，1987）。

其次，β-肾上腺素能性刺激，通过其第二信使 cAMP 增加持续时间长的内向钙电流（I_{Ca-L}）开放概率，然而一过性钙电流（I_{Ca-T}）不受影响（Hagiwara et al.，1988）。早期有 I_f 发挥作用，晚期有持续时间长的钠电流发挥作用，这两种作用的联合，引起舒张期去极化速率的提高，发生更快的 SA 结起搏的爆发。通过 β-肾上腺素能性受体发挥作用的这些多重机制，可以解释在运动时，肾上腺素能性刺激是如何引起增加心搏出量所需的心动过速的。

内源性心率

利用药物联合封闭交感性 β-肾上腺素能活性和副交感性迷走神经活性，去除自主性控制，可以显示内源性心率（intrinsic heart rate）（Jose，1996）在正常个体，内源性心率比静息心率可高达 50%，说明在正常的情况下，迷走神经控制作用要比肾上腺素能性刺激作用更为有力。当心力衰竭时，静息心率增加，这是因为保持血压所需的肾上腺素能性强度增加了（见第 16 章）。在心力衰竭时，心率增加的能力是有限的，而在运动时心搏出量达不到使肌肉充分灌流的水平，而发生疲劳。

超驱动阻抑

超驱动阻抑（overdrive suppression）现象是指窦结（sinus node）压制了 AV 结和其他部位的其他潜在性起搏细胞的活性（Wanzhen et al.，1991）。后起搏抑制（postpacing inhibition）是指一种密切相关的现象，当被诱发的心动过速已经终止时，起搏活性的恢复较慢。当窦结发生疾病时，例如老年人病态窦性综合征（sick sinus syndrome），窦结恢复时间发生病理性延长。

超驱动阻抑机制常用离体的浦肯野纤维进行研究，而不用 SA 结。在心动过速诱发的超驱动抑制时，舒张期去极化波的斜度减低，为达到阈值所需的电压也变得更为正性。从而很难启动动作电位。有一种理解认为，高心率引起重复的钠离子进入，伴随每一次动作电位。内部钠活性增加，钠泵活性增加，钠离子被排出，同时生电性电流也增加，所以出现超极化，而总的内向起搏电流减少。

搏动的传播

在 AV 结一旦形成了搏动，它就很快遍及心房传播到 AV 结。在心房有一个由快速钠通道占优势的新型式的动作电位（图 5-6）。心房组织动作电位时间短（在振幅顶峰的 50% 处测量）尤其是和心室者相比。这可能意味着，通过钙通道的内向钙离子流较少，这又和以下现象有关，即心房产生的收缩力比心室者小，而且 L-型钙通道活性也比较低。现在需要回忆一下去极化的基本过程和兴奋波的传播。当电脉冲到达肌纤维膜时，它打开钠激活闸门，引起去极化，达到较小的负电位，这又可使钙闸门打开，钠和钙离子进入，在细胞内引起一个正电荷的内部微区（microzone）。对于兴奋波传播的关

键问题是，在肌纤维膜外正离子现在被吸引到带负电荷的区域（图 5-7）。在内侧发生相反的变化。因此，正像电池一样，电流可从正极流向负极（应当看到，实际上电流是从负极流向正极，而不是相反）。因此，通过这些过程，周围的肌纤维膜倾向于失去其极性，这会打开更多的周围的钙通道。这样发生了自我长存的过程（self-perpetuating process），而搏动的脉冲传遍一个心肌细胞的肌纤维膜。去极化速率越大，在去极化和极化细胞间电荷差别的发展也越快，从细胞到细胞传导的速率也就更快。所以，去极化波在动作电位上扬的一击是很快的（相当快的钠通道活性）组织中传导也快，而通过 AV 结时则较慢，在这里主要是具有较低的去极化速率的钙通道活性（图 5-8）。在细胞之间存在着低阻力的间隙或缝隙连接（gap or nexus junction），通过这种结构，电流可以流动，这可以解释肌细胞之间的传导（见图 3-10）。

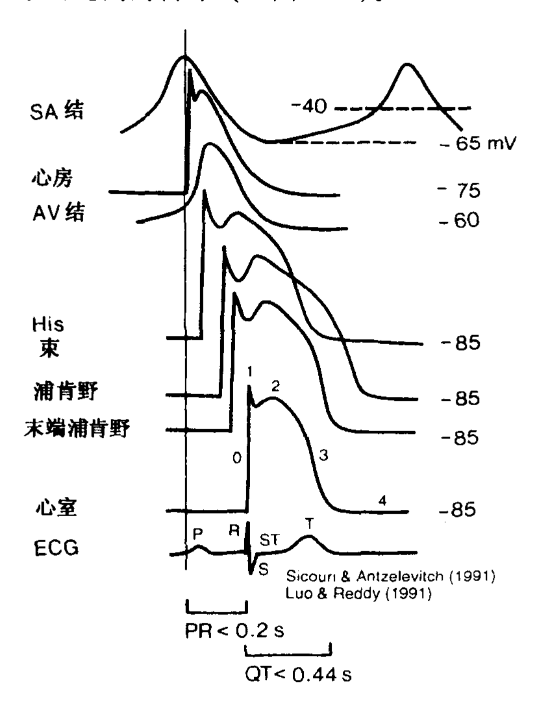


图 5-6 从 SA 结到心室动作电位的型式。右侧数值显示静息膜电位（关于心房，AV 结和心室的资料，见 Wang et al. Circ Res 1996；78：697）。SA 结详情见图 5-3。ECF 详情见图 5-11。关于人类心房动作电位见 Carmeliet. Cardiovasc Drug Ther 1992；6：305。关于心室动作电位型式，见 Sicouri and Antzelevitch. Circ Res 1991；68：1729；和 Luo and Reddy. Circ Res 1991；68：1501. RP：ECG 的 RP 间期，QT：ECG 的 QT 间期。

心房传导

是否有特化了的传导纤维携带着脉冲，通过心房从窦传向 AV 结？有三种结间传导

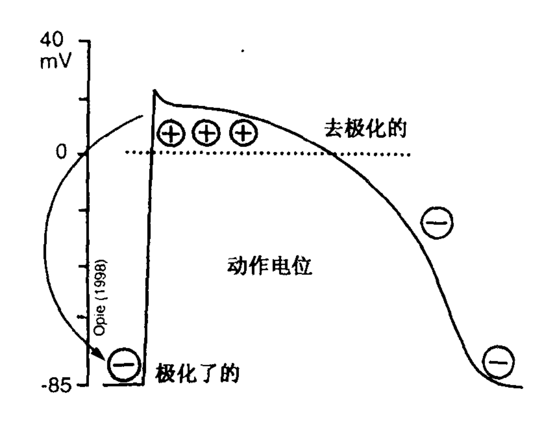


图 5-7　电脉冲的散播机制和心室动作电位的关系。去极化以后，一个电流将从正电荷流向负电荷，从而，打开相邻的以前极化的组织的钙通道，并快速散播脉冲。

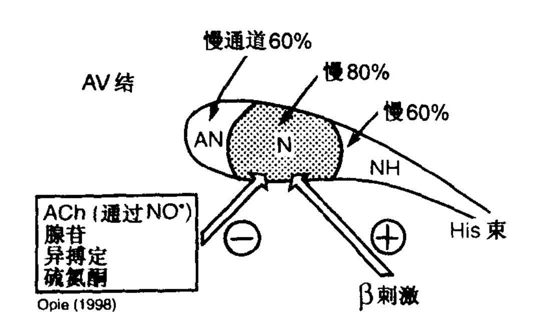


图 5-8　缓慢钙通道在 AV 结中的作用。注意：缓慢钙通道和快速钙通道对 AV 结的三部分的作用：房结区（AN）、真正结细胞的中间区（N）和结 - His 区（NH）。关于 AV 结中快速钙通道，见 Irisawa et al.（1995）。注意：抑制因子的效应，例如乙酰胆碱（ACh），腺苷，或钙拮抗剂（异搏定，硫氮酮），它们使通过 AV 结的传导变慢。与之相反，β-兴奋剂促进传导。NO：氧化氮。见图 5-9。

束（internodal tracts）被认为是通过心房传导心脏脉冲的主要通道。在组织学上，它们含有与浦肯野系统甚为相似的细胞。在生理学上，这些细胞对增加的细胞外钾浓度有很高的抵抗性，这个性状很像窦结细胞。心房激活的型式已经进行研究并用等时线（isochrones）进行了记录（Scher et al.，1979）。等时线甚似气象图，显示连接兴奋点的波形线。等时线移动的型式显示心搏脉冲是如何传播的。这类研究显示，从功能观点看来，并不存在狭窄的特化的心房传导束。更确切的说，整个的心房间隔作为一个传导系统，把兴奋波从窦传向 AV 结。根据这个观点，这些具有特化功能特点的心房细胞（对高钾的抗力和自发性舒张期去极化）不一定能在三种结间传导束中找到。然而，心脏外科医生提供的见证说明结间传导途径的重要性，因为当手术中发生损伤时，可促进心房的节律发生异常（Tamiya et al.，1992）。

房室结

房性心搏不能直接传给心室，因为这二者之间有结缔组织分隔。所以，电脉冲在AV结收集（图5-8），AV结位于右心房，给在三尖瓣起源部位的上方。心搏脉冲从这个AV结出发，沿His束穿越分隔心房和心室的结缔组织。AV结可以分为三个区域——窦结区、结区和结-His束区，这是根据其动作电位外形的区别，而不是根据解剖学进行分类的。AV结的大部分细胞属于纤细的移行细胞或过渡型细胞，和SR结中的T细胞甚为相似。也有少数简单的圆形细胞，甚似窦结中的P细胞，在结的边缘是普通的工作型的心肌细胞。当AV结转化为His束和传导系统时，细胞更呈线性排列，同时它们的性状也越来越接近快速传导组织。

AV结的电生理学特性

AV结的许多电生理学特性和窦结的电生理学特性极为相似。特别是，有一个自发性的缓慢去极化作用，有一个缓慢的上扬波，在正常情况下被窦结所超越。然而，当窦结中主要的起搏器失去功能时，AV结可发生辅助性起搏器功能。AV结的第二个功能是延迟电冲动到达心室的速率，以保证心房收缩时（P波）心室得以舒张，从而可以帮助心室充盈。AV结的第三个功能是控制心室上心搏脉冲的数量和顺序。

AV以高度复杂的方式对电激活作用的速率和类型发生反应（Scher and Spah, 1979）。和其他心脏组织一样，它有一个内装的复原时间（built-in recovery time）：在下一次脉冲之前的时滞（time lag）可以得到调整。此外，短的周期，既当心搏率快时，可使复原时间提前（促进作用，facilitation），反之持续的极快的心搏脉冲，可使传导变慢（疲劳）。为解释AV结发生反应时所表现的极大的差异，需要利用所有这些特性，包括AV阻滞现象（这将在本章后面讨论）。

房室结自主性控制

位于AV结后的间隙（结后间隙 retronodal space,）富含自主性神经纤维。在此部位，肾上腺素能神经释放交感神经性刺激到AV结，增加其传导速率（正性影响传导的作用，positive dromotropic effect）。而迷走性胆碱能神经释放的控制性刺激（负性影响传导的作用，negative dromotropic effect）。这些相反的作用是由L-型钙电流的肾上腺素能刺激作用和胆碱控制作用所介导的。当毒蕈碱 M_2 受体发生迷走性刺激时，几种机制组合起来，最终抑制钙电流。首先，和AV结中的情况一样（见图2-11），和G蛋白相互作用，抑制cAMP的形成并打开 K^+ 通道，这两者都会使钙通道关闭。但是和在SA结中的情况一样，这里发生的专一事例（obligatory event）就是刺激NOS产生氧化氮（nitric oxide），这又可以通过鸟苷酸环化酶（cGMP）形成（图5-9）。cGMP可以关闭钙通道。当有并存的肾上腺能性刺激时，这些控制性迷走机制就更为灵敏。

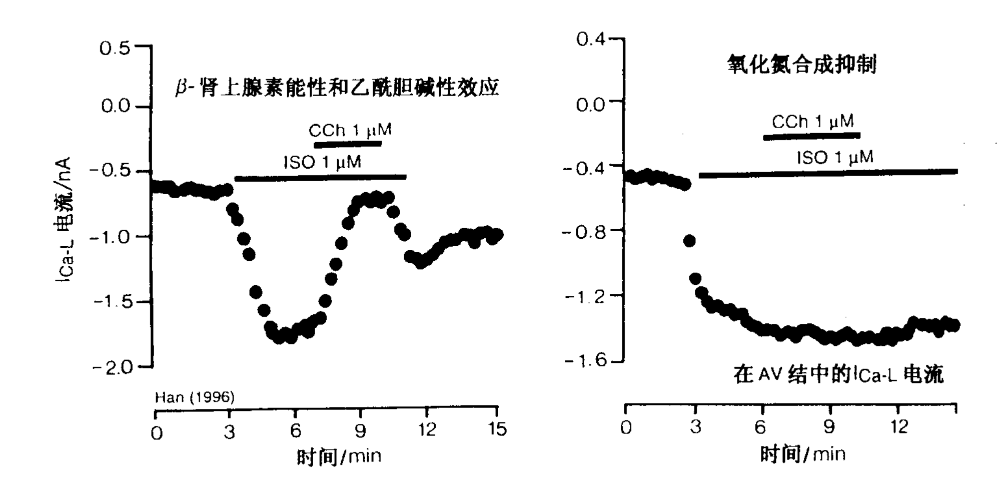


图5-9 氧化氮（NO）介导的乙酰胆碱性刺激对AV结的效应。乙酰胆碱（氨乙酰胆碱，carbamylcholine，CCh，可模拟其作用），作用于毒蕈碱 M_2 受体，刺激SA结中的NOS（见 Kelly et al. Circ Res 1996；79：363），后者又促进cGMP的形成，这个核苷酸抑制钙电流（I_{Ca-L}）。此处由于异丙基肾上腺素（isoproterenol）（ISO）引起的，钙电流的肾上腺素能性刺激可被乙酰胆碱性（CCh）刺激所抵消。当NO的合成受到抑制时(右图)，CCh的这种抑制作用可被解除。经美国心脏学会允许，根据Hanet al，Circ Res 1996，78：998修改。

钙拮抗剂对窦房结的控制作用

持续时间长的钙电流对中央结区（central nodal zone）动作电位的影响最大（图5-在此区域缺少自主性，而且动作电位上扬的顶峰也增长得最慢。在钙拮抗剂中，异搏定和硫氮酮对AV结的抑制作用最大。这些药物促进钙通道关闭（见图4-13）。由于诸种复杂的原因，硝苯吡啶（nifedipine，译为利心平）类药物家族不能充分抑制房室结，以产生临床效果。房室结的自主性有一部分依靠钠通道活性，另一部分依靠T-型钙通道，后者对常规的异搏定和硫氮酮并不敏感。

腺苷对房室结的抑制作用

腺苷是腺苷三磷酸的裂解产物，二者都抑制L-型钙通道，并使细胞超极化，这后一种作用是通过腺苷敏感性钾通道完成的（见表4-7）。这些效应和乙酰胆碱的效应一样，抑制AV结（图5-10），这可以解释腺苷阻断再进入途径（re-entry pathways）的药理作用，这个途径通过房室结引起一种类型的室上性心律不齐（supraventricular arrhythmia）。

急性心肌梗死的变化

房室结区的感受性受体可传导不同的刺激到中央血管运动调节中枢（central vaso-

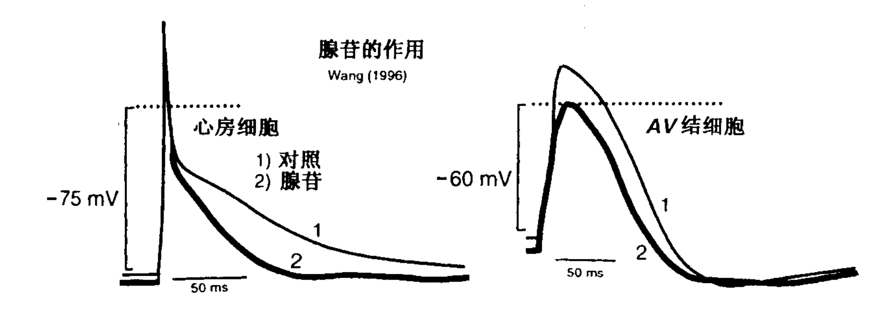


图 5-10 腺苷对 AV 结和心房的抑制作用。在心房组织（左）腺苷缩短动作电位（AP）的时间并使之中度超极化。图右侧显示在 AV 结，腺苷具有相同效应也降低动作电位的幅度和动作电位增加的速率。在心室细胞，腺苷无作用。腺苷对 AV 结的抑制作用可解释其在某些快速心率（室上性心动过速）中的治疗作用。在室上性心动过速时，通过 AV 结发生再进入（re-entry）现象。经美国心脏学会允许，根据 Wang et al. Circ Res 1996；78：697，修改。

motor regulatory centers），影响各种反射，包括传出性迷走性兴奋引起心动过缓（bradycardia）、AV 传导延缓和恶心。某些类型的急性心肌损伤可加速这种反射性迷走效应，例如涉及结区的急性心肌梗死（后下区梗死，inferoposterior infarction）。关于腺苷，假若它能从其他相邻的急性缺血的细胞传到 AV 结细胞，则在急性心肌梗死的早期，可发生一过性 AV 传导性紊乱。人们曾提出一个有趣的预言，并已经得到证实：甲基黄嘌呤（methylxanthines）防止腺苷与其受体相互作用，可用于抗 AV 心传导阻滞（heart block）。

His 束及其分支：浦肯野纤维

His 束起源于 AV 结，分为左束和右束。它穿越分隔心房和心室的结缔组织，是房和室间惟一的肌性连接。总束和分支的细胞是典型的浦肯野细胞（见第 3 章）。它们已适应于快速传导电兴奋，现介绍如下。首先，这些细胞比标准的心室肌细胞宽 3 倍（见表 3-1）。基本原则是，对于电传导的阻力随细胞宽度的增加而减少。其次，肌原纤维和 T 小管的稀少可减低内部传导的阻力。第三，浦肯野细胞紧密地靠在一起，所以对于传导的有效直径是整个束，而不是其单个细胞。最后，有无数的末端对末端的间隙连接，促使细胞间的快速传导。正是由于这些性状，使得浦肯野细胞能以足够快的速度（200cm/s）传导电兴奋，以保证心室的所有细胞几乎同时发生兴奋。

虽然浦肯野细胞具有自发性舒张期去极化的潜在能力，但有两个因素防止它们这样做。首先，自发性爆发的速率比结组织者慢得多，只有约 30 次/min。所以，它这个自发性潜力会被窦性和 AV 结的自主节律超越。其次，虽然浦肯野细胞起搏电流 I_f 在一个负的电压范围内起作用，这个电压范围见于正常极化的浦肯野纤维，但这些纤维具有较高的静息钾传导性，所以，外向钾电流比中和 I_f 所携带的内向电流多。然而，若是浦肯野细胞受到损伤，例如在缺血时，则静息电位的范围转移向适合于 I_f 引起爆发的范围内，这时就有发生自发性去极化和异位搏动（ectopic beats）的危险。

His 束具有双重血流供应，来自冠状动脉左前支和后降支，所以缺血性损伤并不多见。与之相反，束的分支进入心室，在此部位，冠状动脉病较为常见，可引起束支缺血及束支阻滞。

心电图

在窦结的特化的细胞启动心搏动到心室肌原纤维收缩之间，有一个很大的间隔。这个间隔的跨越首先是通过电脉冲快速传导通过心房来完成的，这样就启动了 AV 结的爆发，后者又把脉冲向下传给特化了的 His 束和浦肯野纤维。浦肯野系统的末梢分支（arborization of the Purkinje system）把脉冲传播到全心室，最终沿肌纤维膜传布，从而引起兴奋-收缩偶联反应（excitation-contraction coupling），使细胞表面上的去极化和收缩系统发生联系。这个全部过程可利用体表心电图（body surface electrocardiogram）（ECG）比较简单地进行追踪（图 5-11）。正常的 ECG 包括 P 波、PR 间期、QRS 波、ST 段和 T 波。正常 ECG 的 P 波反映电兴奋通过心房传布（图 5-1）。从 SA 结起，大部分的 PR 间期显示传导通过 SA 结时较慢的传导率（严格讲来，这应当是 PQ 间期），较小的 Q 波显示心室脉冲通过中隔，朝体表电极位置相反方向传播。大的 QR 波代表快速去极化，朝向电极快速传导（故产生正波）随后是整个心室完全去极化期，相当于心室动作电位的平台期。由于在此期中无电流流通，身体表面把这个无电流流过期记录为等电点状态（isoelectric state，希腊文：*iso*，相等）。RS 波代表从带电状态返回为等电点状态，ST 段代表等电点状态延缓的时间。最后，心肌发生再极化，随之而来的 T 波和 QRS 波的方向相同。所以，体表心电图可以追踪兴奋波从 SA 结，通过心房，传至 AV 结，最终到达心室的传导过程。

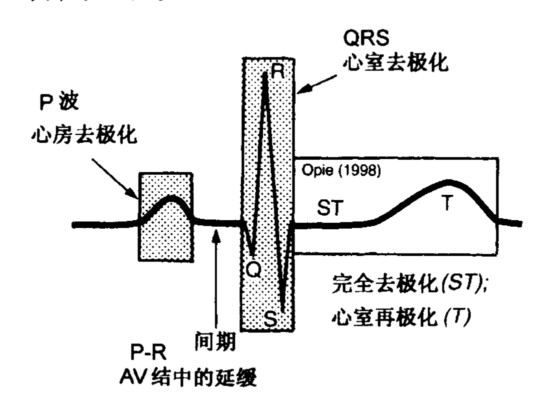


图 5-11　正常 ECG。本图显示一个肢体导联的正常 ECG，例如导联Ⅱ，也显示每一个成分所代表的基本意义，见图 5-1。

有两个简单的法则。首先面对着去极化波到达的电极（导联），记录为正的电位，在 ECG 中被描绘为上扬的偏转曲线。正的电位通常都被描记为上扬的偏转曲线（图 5-12）。若去极化波离开记录电极，则被描记为下垂的偏转曲线。第二，电极面对的组织团块越大，兴奋波到达时，其正的偏转曲线也越大（图 5-13）。

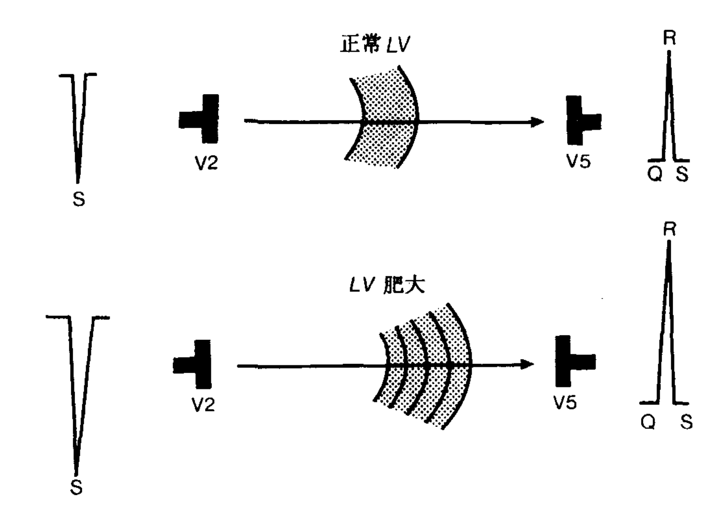


图 5-12 两个基本法则。当电脉冲到达体表 ECG 电极时，产生一个正性波（上扬曲线，右图）。反之，一个负性波表示离开 ECG 电极的电流（下降曲线，左图）。第二，当电极下方的肌肉较厚并靠近电极时，电流较大而且电势的偏转曲线也大。第二条法则是根据 solid angle 理论的简化（Holland and Arnsdorf，1977）。

十二个常规的 ECG 导联

上面介绍了电兴奋波从 SA 结传到心肌细胞，有节奏并重复地传布于全心脏，其全过程可用体表心电图进行监测。最初由 Einthoven 报道的原始 ECG（图 5-14），利用很大的浸渍电极（immersion electrodes），放在左臂、右臂和左腿上，用右腿作为地极。这种电极记录每一个肢体的电位差。这种电极是极为原始的，其敏感性甚低，故图像追踪线不佳，不易解释。利用现代吸附电极（suction electrodes）和高保真度的转导器（transducers）和放大器附件，可以得到精确的体表 ECG 记录。

两极标准导联（bipolar standard leads）——导联Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ，和 Einthoven 使用的相同（图 5-15）。此外，单极肢体导联（unipolar limb leads）只记录一个肢体的电势（图 5-16）。因此记录的偏转（deflections）曲线要进一步加大，以提供清晰可见的曲线，在表示向量（vector）的“V”字上，加一个表示“已加大（augmentation）”的“a”字。这样，来自每一个点的单极记录名称为：aVR 表示来自右臂，aVL 表示来自左臂，VF 表示来自左足。每一个单极导联都以一组联合的导联为背景进行记录，根据经验，已知联合导联产生一个连续的零电位，例如，aVR 记录来自右臂的 ECG 偏转曲线，以 aVR、aVL 和 aVF 联合电流输入产生的电位为背景。导联 V_1 到 V_6 代表单电极的心前胸部位导联，其工作原则和加大的肢体导联相同。每一个 V 导联都取自胸壁的特定部位（图 5-17）。

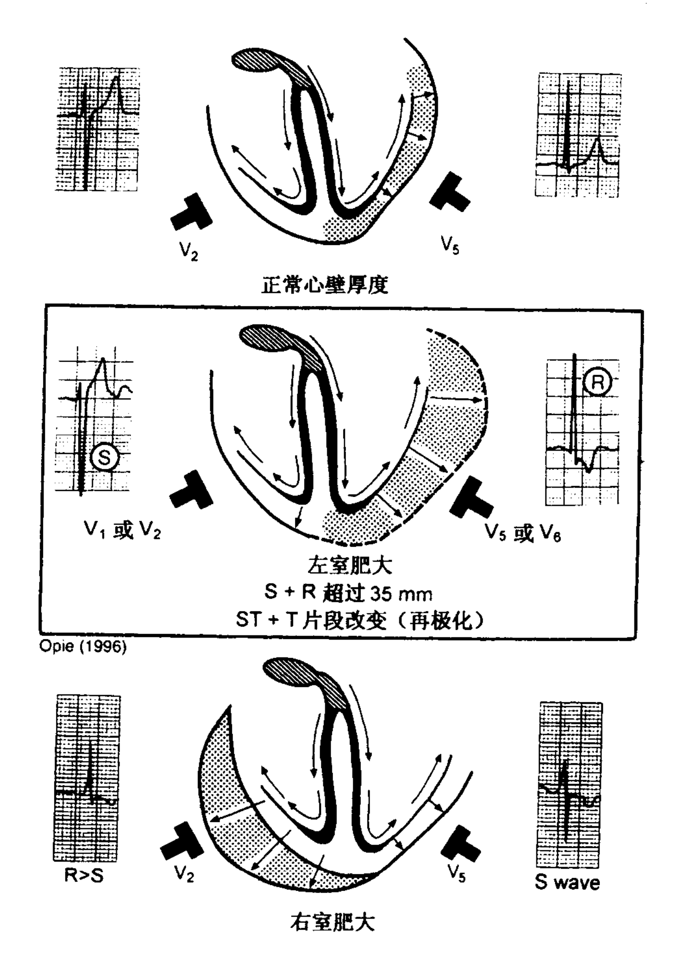
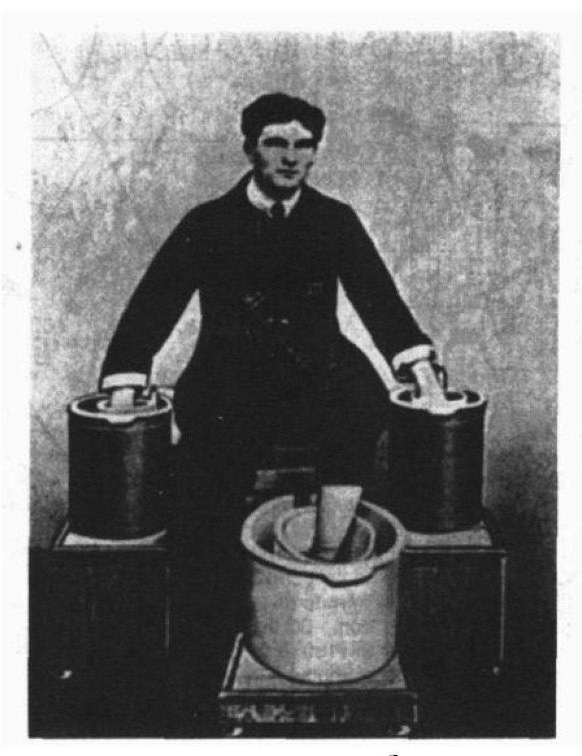


图 5-13 心室肥大的 ECG。心室壁变厚（心室肥大）改变 ECG 的型式（Molloy et al.，1992）。图上端显示面对左室的导联 V_5 和从另一侧观察左室（LV）的导联 V_2 的正常 ECG 曲线。当发生左室肥大时（LVH，中间图），在面向左室的电极可见增大的正电势曲线，例如导联Ⅱ，V_5 和 V_6，在从另一侧面对左室导联为 V_2，可见更大的负电势曲线。从而在 V_1 和 V_2 中 S 波增加，R 波在 V_5 或 V_6 中也增加。底部的图显示应用于右室肥大（RVH）的同样原则。在实际中，ECG 对 LVH 的诊断不太精确。有些拮抗说明 LVH 的存在：(1)V_2 中 RS 总量和 V_5 中 QR 总量超过 35mm；(2)QRS 有些变宽（传导延缓）和(3)在 ST 片段和 T 波有再极化的变化。所有 12 个标准导联的电压和 QRS 期限的乘积可能是LVH更为精确的指标之一。RVH存在时出现 V_1 中 QP 超过 RS，而且在肢体导联中，轴可出现右轴偏斜（right axis deviation）关于轴的问题，见图 5-15。

窦房性心搏率

计算窦结心搏率的一个原则是，计算每 3 秒钟 ECG 扫描曲线中 P-R 间隔的数目再



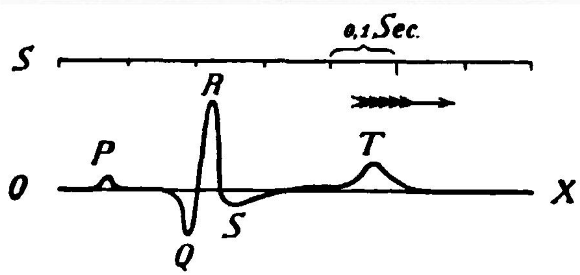


图 5-14 Einthoven's ECG。1913 年用于获得 ECG 的这个仪器图像来自 Sir Thomas Lewis 的专著：Clinical Electrocardiography。注意：在检测对象胸部，Einthoven 三角显示为白色。见图 5-15。

乘以 20。ECF 标准记录纸速度为 25mm/s，每 15 个方格（3s）上有一垂直线。按照惯例，若心搏动>100 次/min（R-R<3 个大方格），心搏是从窦结开始的，这就是窦性心动过速（sinus tachycardia）（希腊文：*tachys*，快）。反之，若是 R-R 间隔>5 个大方格，窦性心率<60 次/min，这就是窦性心动过缓（sinus bradycardia）（希腊文：*bradys*，慢）。在正常人，心搏率可变化于窦性心动过速（运动、情绪反应）和窦性心动过缓（例如睡眠）之间。

窦性心律不齐

正常情况下，在吸气时，有一个反射机制一过性地增加心搏率（图 5-18）。在某些

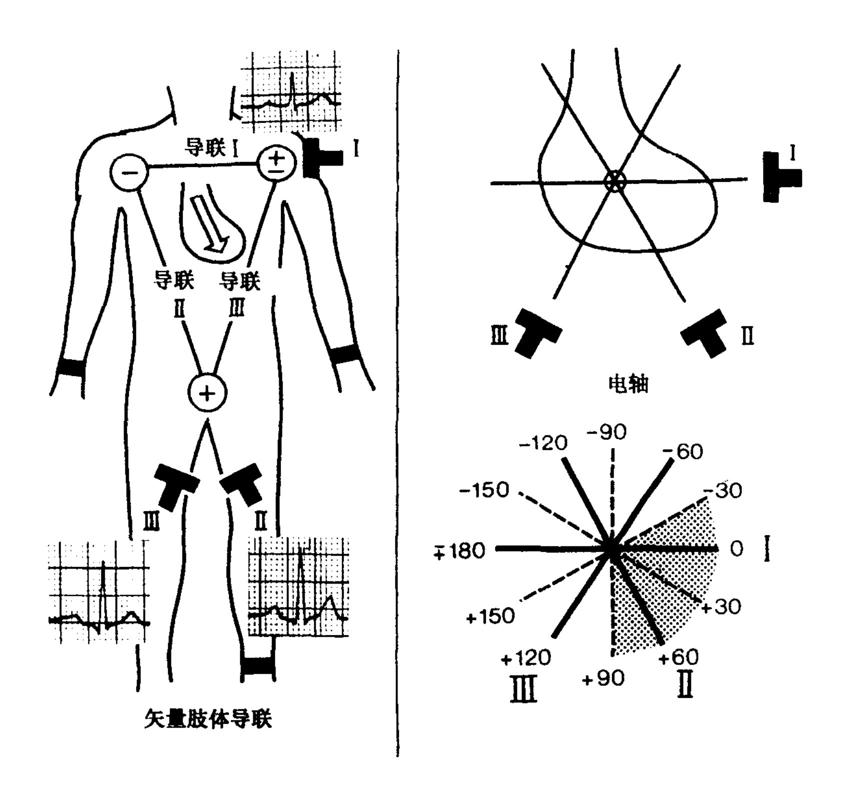


图 5-15 肢体导联和电轴（electrical axis）。体表 ECG 的肢体导联Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ。当轴为正常时（在-30°和+90°之间，阴影部分），ECG 的偏转（deflection）在所有三个导联中都是正的，如图所示。为了取得电轴，Einthoven 的三角（在身体上，左图）被调换到前平面上由导联Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ组成六轴系统。导联Ⅰ和Ⅲ的高峰振幅标示在各自的轴上（导联Ⅰ有 7 个小格，导联Ⅲ为 12 小格）垂直线被省略。这些线相交的地方和此系统的中心相连系，形成电轴，在本例中约为+70°，表示正常。位于从-30°到-90°的轴代表左轴偏离，从+90°到+180°的轴代表右轴偏离（后者常见于右室肥大）。

个人，这个反射（名曰 Hering-Breuer 反射）的活性很高，所以在吸气-呼气周期可引起心搏显著变化。这种生理学差异，仅只是一种明显的心律不齐，名曰窦性心律不齐(sinus arrhythmia)（a=不，即不是正常节律）。窦性心律不齐应与严重病理性心律不齐区别，后者通常是器质性心脏疾患的结果（见第 20 章）。

窦性心动过速和心动过缓

窦性心动过速是室上性心动过速中最常见的，发生于窦性心率＞100 次/min 时，例如在运动或情绪激动时，肾上腺素能性活性增加所引起的心动过速（表 5-2）。药物或疾病也可以引起窦性心动过速。

当窦结的放电低于某一数值，通常＜60 次/min 时，这种情况名窦性心律过缓。在生理上，运动员的心律低，因为有氧训练（aerobic training）可增加副交感系统相对于肾上腺素能系统的强度（表 5-3）。运动员舒张期的间隔时间长，其舒张期末心肌纤维长度变长，从而根据 Starling 定律（Starling's law）（见第 12 章），就会有更大的心搏输

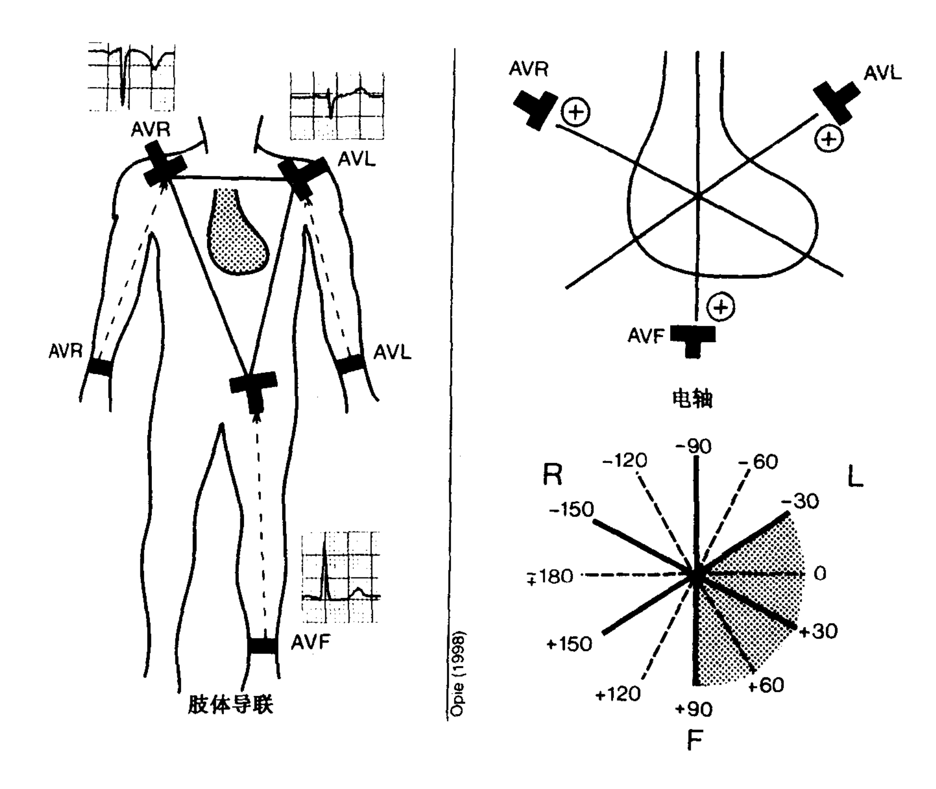


图 5-16　增大的矢量肢体导联。本图显示右臂（aVR）、左臂（aVL）和左足（aVF）增大的矢量，及其对六轴系统所起的作用。从这些导联也可以计算轴。例如，在展示的曲线中，aVR 具有 12 个小方块的负曲线。利用图 5-15 所示的同一原则，计算出的轴为 +60°，也属于正常范围。

表 5-2　增加窦房结释放速率和心率的生理性和药理性反应或其药剂

反应或药剂	可能涉及的机制
急性运动活动，情绪刺激	β-肾上腺素能性释放
β-肾上腺素能受体兴奋剂	通过形成 cAMP 和 L-通道磷酸化反应可能增加 L-钙通道打开的概率，窦结中 I_f 也增加
颠茄碱	乙酰胆碱在毒蕈碱性胆碱受体上竞争性抑制作用
阻性心力衰竭 (congestive heart failure)	为保持血压所需的代偿性反射性肾上腺素能性张力增加

出量（stroke volume）虽然心率变慢，但心搏出量仍能保持正常水平。心动过缓的另一个原因是睡眠，此时迷走神经的高张力，能引起心搏率降低。在药理学方面，心动过缓是用 β-肾上腺素能拮抗药物治疗的典型结果（表 5-3）。

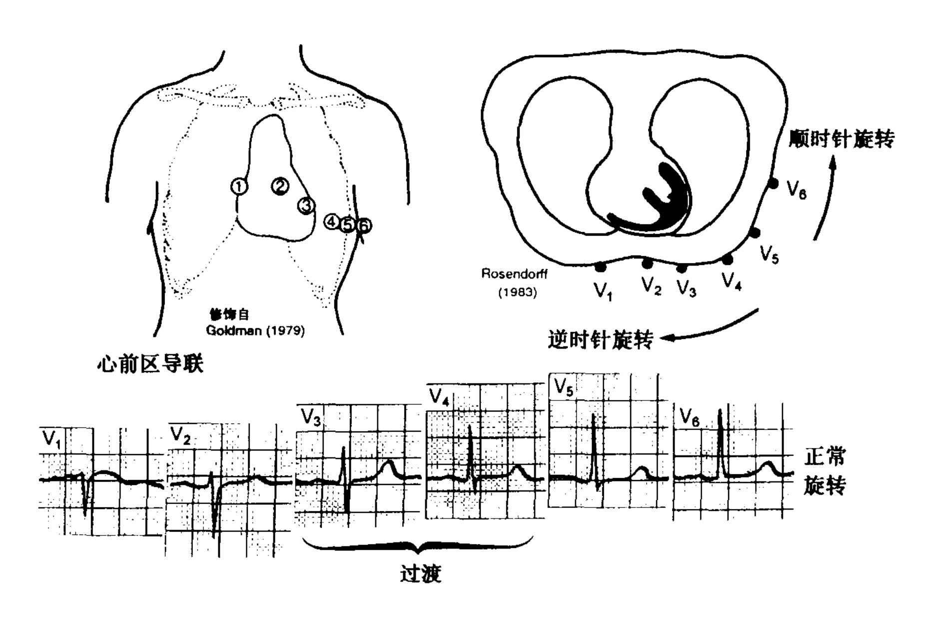


图 5-17 心前区电极。美国心脏学会和美国心脏联合会认可的心前区电极的解剖学位置。这些位置是：

V_1 = 位于胸骨沿的右侧第四肋间

V_2 = 位于胸骨沿的左侧第四肋间

V_3 = V_2 和 V_4 间的中间位置

V_4 = 锁骨中线上左侧第五肋间

V_5 = 前腋线，和 V_4 处于同一平面

V_6 = 中间腋线，和 V_5 处于同一平面

心脏位置正常时（正常旋转），ECG 曲线复合成分从 RV 型（心前 RS 波明显）变为 LV 型（QR 明显）在 V_3 到 V_4。顺时针旋转时，RV 复合波见于 V_5 或甚至见于 V_6，逆时针旋转时，QR 复合波在 V_3 甚至也在 V_2 中明显。

表 5-3 抑制窦房结和减低心率的生理性和药理性反应和药物

反应和药物	可能涉及的机制
运动员训练	迷走活性增加肾上腺素能效应减低
睡眠	迷走活性增加肾上腺素能效应减低
迷走刺激	释放乙酰胆碱和刺激 I_{kACh} 和超极化，通过抑制 cAMP 的形成也降低 L-钙通道活性，也可抑制 β-肾上腺素能增加 I_f 作用
β-肾上腺素能受体	抑制 cAMP 的形成，伴有较低概率的 L-钙拮抗性通道开放状态，也可间接抑制 I_f 受体
钙拮抗剂（异搏定，硫氮酮）	抑制 L-钙通道电流
洋地黄	迷走刺激
腺苷	刺激腺苷-操作的钾通道，引起超极化

在病态窦性综合征（sick sinus syndrome）SA 间歇性并进行性地不能发生爆发，有

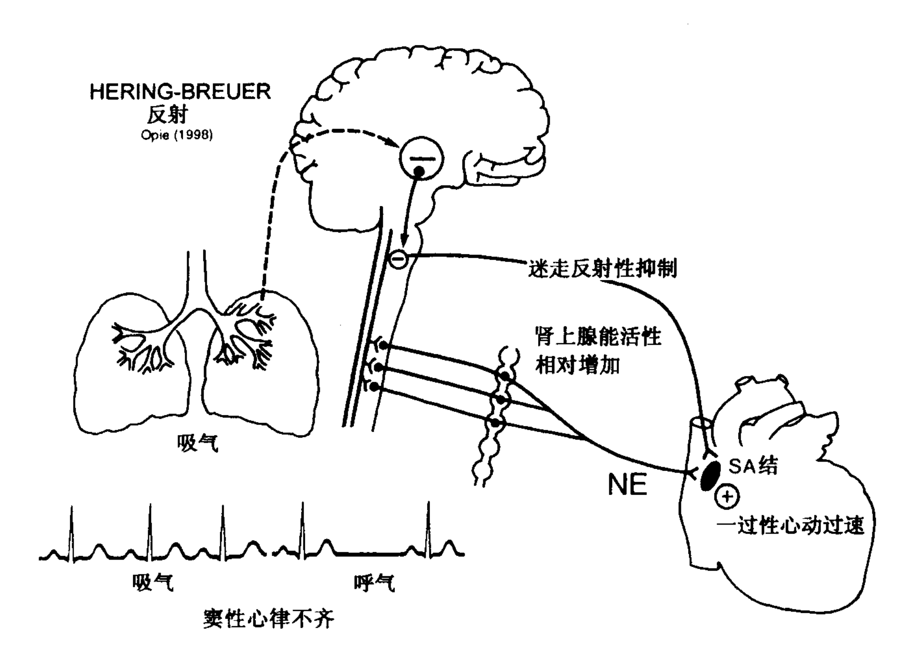


图 5-18　窦性心律不齐。这是一种最常见的生理性不规则心律。它反映窦结变化的不同释放速率。当吸气时，Hering-Brener 反射受到刺激，抑制迷走中枢。后者在正常情况下抑制窦的速率，其结果引起肾上腺素能活性相对增加。结果发生一过性心动过速。NE：去甲肾上腺素（norepinephrine）。

引起窦性阻滞（sinus arrest ）的危险性。这种现象多见于老年人，是冠状动脉疾病或特发性纤维化（idiopathic fibrosis）的结果。

窦房结性疾病和心传导阻滞

首先，回忆一下 AV 结的功能。心室细胞去极化在脉冲离开心房组织约 60ms 后开始（Scher et al.，1959）。这是脉冲跨越 AV 结、His 束和束支所需的时间。在心电图上，这个时间间隔相当于 PR 间期（从 P 波开始到 R 波开始，正常上限为 0.20s），这个间隔的大部分反应 AV 结的延缓作用（图 5-19）。这个延缓作用的重要意义在于，随着 P 波引发的心房加强收缩，可以提供足够的时间，在心室开始收缩以前，使心室完成充分的充盈。但是，若 AV 结因缺血或心肌炎（一种炎性疾病）等疾病发生损伤，AV 结可发生过度的延缓。而且，过度的 AV 延缓也可发生于某些训练过量的运动员。这种情况名曰 AV 结阻滞（AV nodal block）或简称为心传导阻滞（heart block）（图 5-20）。

当心电图的异常只是 PR 间隔的延长时，这表示第一级的心传导阻滞（first-degree heart block），除发生于缺血、心肌炎或过度训练之外，也可由抑制 AV 结的各种药物所引起。毫不奇怪的是，钙通道拮抗剂异搏定和硫氮酮对 AV 结有抑制作用。这个抑制作用反映 L-通道在 AV 结传导中的显著作用（图 5-8）。另一个抑制性药物为洋地黄，它除抑制钠泵以外，还可刺激迷走神经（见图 4-27）。

由于 AV 结和 His 束的疾病，使心房和心室的传导受到严重抑制时，P 波间歇性地不能到达心室（第二级心传导阻滞，second-degree heart block），或在心房和心室之间发

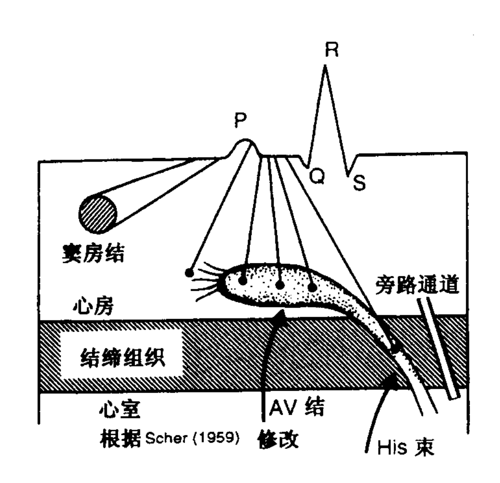


图 5-19 ECG 的 PR 间期。传导系统的各成分和它们对 ECG 间期的作用。关于旁路通道（bypass tract）在形成心律不齐中的意义，见第 20 章。根据 Scher et al (1959)。

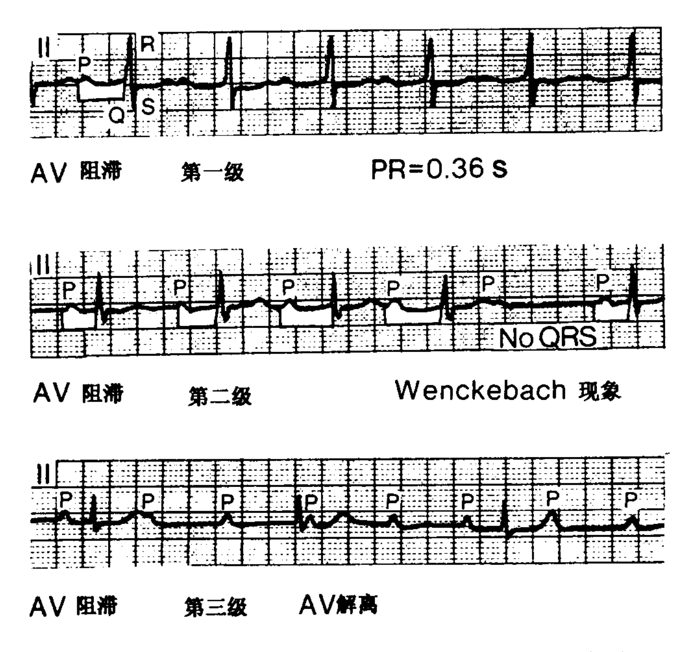


图 5-20 房室阻滞。上图显示第一级 AV 阻滞，PR 间期延长超过 0.2 s。中图显示第二级 AV 阻滞，有些心房脉冲（P）不能到达心室，所以出现心搏的丢失（无 QRS 复合波）。在第三级 AV 阻滞（下图），可见 AV 完全分离，致使 P 和 QRS 波各不相关。第二级心传导阻滞有许多不同的变化。中图显示的现象又名曰 Wenckebach 现象（Talajic et al.，1991），进行性的 PR 间期的延长导致失去QRS复合波。第一级和第二级阻滞可以不是病理性的，在运动员可为生理性的（图 2-3）。

生完全阻滞（第三级心传导阻滞，third-degree or complete heart block）。在后一种情况下，心室停止收缩（ventricular asystole），则死亡是不可避免的，除非有辅助性起搏器

取而代之。这种特发性心室节律（idioventricular rhythm）通常发生于 His 束的浦肯野纤维或上束支，其爆发的自发率比窦结低。当突然发生完全性心传导阻滞时，特发性心室节律要经过一段时间才能发生。在心室停止收缩期间，有发生脑缺血和昏厥（syncope）的危险（Stokes-Adams attack，斯-亚昏厥综合征，突然神志丧失合并心传导阻滞）。

辅助性起搏器

在生理学上，只有窦结具有起搏器的功能。当窦结不能发挥作用时，AV 结可以取而代之，其节律为 30～60 次/min 去极化作用（结性节律，nodal rhythm），当 AV 本身发生阻滞或损伤，在 AV 结和 His 束连接部位，可形成更慢的起搏位点（接点逃逸节律，junctional escape rhythm）。当这个部位也受到抑制时，His 束中的浦肯野纤维或其以下部位可发生爆发，每分钟 30 次特发性（心室节律，idioventricular rhythm）。

束支阻滞

在冠状动脉疾病，两个主要 His 束（His bundle）中有一个束的血流可以受阻，发生典型的 ECG 变化。在左束支阻滞（left bundle branch block）时，在面向左室的导联 V4 到 V6 可出现典型的二裂性宽 QRS 符合波（bifid widened QRS complex）（bifid 含义为中间被切迹分开的双波）（图 5-21）。在束支阻滞（right bundle branch block）时，在右室的 V_1 和 V_2 导联可发生相同的二裂波型（图 5-22）。

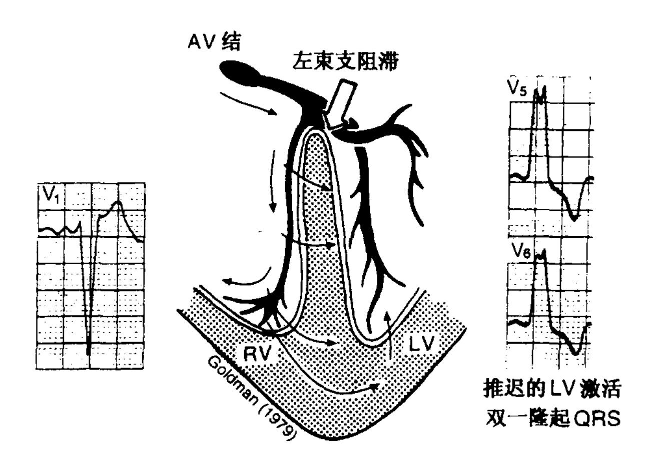


图 5-21 左束支阻滞。发生机制与 ECG 图型。经允许，根据 Goldman（1979）修改。

左束（left bundle）的两个支（branches）中也可以有一个支独自发生阻滞。应当强调的是，这是功能性的，而非解剖性的分支。在左前偏侧阻滞（left anterior hemiblock）又名左前束支阻滞（left anterior fascicular block）（拉丁文：*fasciculus*，束支）时，在这个束支的区域可出现电寂静区。其结果是，左心室去极化的起始期是由后支，而不是由前支引起的。其结果是，面对左室的导联，例如导联Ⅱ和 V_6 有一个起始为 R 波。由于左前支区域电寂静状态，正性 QRS 波的正常充分发展受到防害。而是有一个净波（net

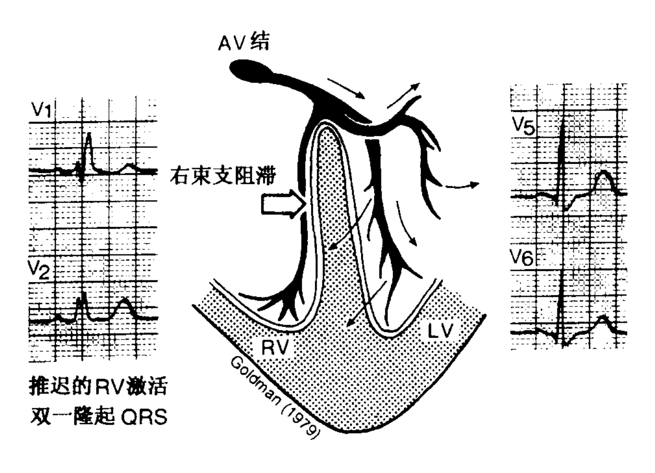


图 5-22 右束支阻滞。发生机制和 ECG 图型。经允许，根据 Goldman（1979）修改。

wave）离开左室各导联，这是一个 S 波。作为一个粗略的规律，若 R 波的振幅超过或与导联Ⅱ的 S 波相等，则其中一个原因就是左前支偏侧阻滞（图 5-23）。

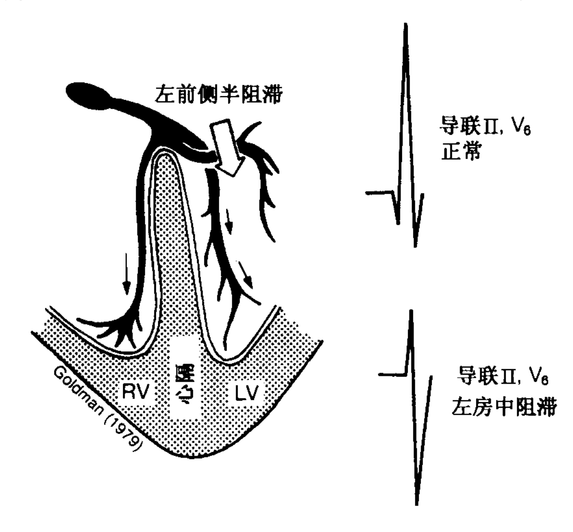


图 5-23 左前侧阻滞（Left anterior fasicular block）。发生机制和 ECG 图型。在左心室的左前部分有一个电“寂静区”，所以面向左心室的导联，例如Ⅱ和 V_6（见图 5-15 和5-17）。显示比正的曲线更大幅度的负曲线。这是因为主要电流从导联离去。所以可见左轴偏离。经允许根据 Goldman（1979）修改。

在左后偏侧阻滞（left posterior hemiblock），在心脏的左后支区域发生电寂静区。左后支是支配心隔左室侧和左室后壁的分支。除急性心肌梗死以外，这种情况很少发生。在正常情况下，当电兴奋波朝 aVL 移动时，它显示正的 QRS，当兴奋波从它离去时，它变为负的，QRS 方向朝下。

束支阻滞的一个重要的复杂问题是有冠心病的时候。若急性心肌梗死的患者在三个束（bundle）中有两个发生阻滞（双束支阻滞，bifascicular block），其危险性在于，梗

死的扩展，将使所有三束都发生阻滞，形成完全性心传导阻滞（complete heart block），有发生心搏停止（cardiac arrest）的危险。所以，对于患有急性心肌梗死的患者，应特别注意处理双束阻滞，可植入一个临时心脏起搏器，直到病情改善为止。

总　结

1. 自发性心率主要由窦结起搏器（P）的细胞舒张期去极化的速率所控制。关于其机制尚未完全了解。至少有三种起搏电流：衰变的钾电流 I_k、钙电流 I_{Ca}和内向电流 I_f。还有一个背景内向电流（background inward current）是第四个起搏电流。这些电流对肾上腺素能或乙酰胆碱能刺激发生反应，引起心率的增加或减少。例如，前者在运动时，后者在夜晚。
2. 电兴奋从窦结向 AV 结传播。在正常情况下，通过 AV 结的传导较慢。传导通过 His 束并下传至束支到达心室心内膜，是通过浦肯野细胞完成的。浦肯野细胞在某些方面是原始的，在其他方面又是高度特化的，有很高的传导速率。现在心搏动到达了心室肌的肌纤维膜，下一步就是兴奋-收缩偶联作用。从而去极化作用引起收缩过程。
3. 这些过程可以利用体表心电图进行监测。ECG 的 P 波代表心房去极化，PR 间隔代表在 AV 结的延缓，QRS 波代表快速心室去极化。ST 段代表完全去极化的心室，相当于动作电位的平台期。T 波反映再极化的过程。虽然可以期待 T 波为负的。但正常情况下，它是正的，即和 QRS 方向相同。
4. ECG 可精确测定心率。当心房到心室的传导受到损害时，也可以发生心室肥大（ventricular hypertrophy）和心传导阻滞的典型 ECG 变化。

复习题（大学生用）

1. 列举窦房结主要的起搏器电流，并描述每一种电流的功能。
2. 自主神经系统对窦房结的作用如何？描述与其有关的电流。
3. 描述心搏动从窦房结向收缩性心肌表面的传播。
4. 描述来自一个肢体导联的正常 **ECG** 复合波。心搏率是怎样起源的？**ECG** 复合波的每一个组成部分反映哪些基本电生理反应？
5. 何谓 **Einthoven** 三角？
6. 增加心率的生理反映如何？哪些生理反应减低心率？何谓窦性心律不齐？

复习题（进修生用）

1. 描述窦房结的动作电位和每一种起搏器电流的作用。
2. 为什么钙拮抗剂异搏定和硫氮酮可减慢心率，但不引起窦房结性心跳停止？
3. 解释超驱动阻抑（**overdrive suppression**）的细胞学基础。
4. 描述腺苷抑制房室结的机制。它和异搏定及硫氮酮的抑制作用有何不同？
5. 解释 **ECG** 中 **PR** 间期的来源。
6. 解释左室肥大时典型的心电图变化。
7. 你知道有多少种传导阻滞？

参考文献

1. Chang F, Gao J, Tromba C, Cohen I, DiFrancesco D. Acetylcholine reverses effects of beta-agonists on pacemaker current in canine cardiac Purkinje fibres but has no direct action. A difference between primary and secondary pacemakers. *Circ Res* 1990;66:633–636.
2. DiFrancesco D. The contribution of the "pacemaker" current (I_f) to generation of spontaneous activity in rabbit sinoatrial node myocytes. *J Physiol* 1991;434:23–40.
3. DiFrancesco D, Tromba C. Acetylcholine inhibits activation of the cardiac hyperpolarizing-activated current If. *Pflugers Arch* 1987;410:139–142.
4. Goldman MJ. In: *Principles of Clinical Electrocardiography*. 10th ed. Los Altos, CA: Lange Medical Publications, 1979.
5. Hagiwara N, Irisawa H, Kameyama M. Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sinoatrial node cells. *J Physiol* 1988;395:233–253.
6. Han X, Shimoni Y, Giles WR. A cellular mechanism for nitric oxide-mediated cholinergic control of mammalian heart rate. *J Gen Physiol* 1995;106:45–65.
7. Holland RP, Arnsdorff MF. Solid angle theory and the electrocardiogram: Physiologic and quantative interpretations. *Prog Cardiovasc Dis* 1977;19:431–457.
8. Irisawa H, Brown HF, Giles W. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. *Physiol Rev* 1993;73:197–227.
9. Irisawa H, Noma A, Matsuda H. Electrogenesis of the pacemaker potential as revealed by atrioventricular nodal experiments. In: Sperelakis N (ed). *Physiology and Pathophysiology of the Heart*. 3rd ed. Boston: Kluwer Academic, 1995;137–151.
10. Jose AD. Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *Am J Cardiol* 1966;18:476–478.
11. Molloy TJ, Okin PM, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1180–1186.
12. Opthof T. The mammalian sinoatrial node. *Cardiovasc Drug Ther* 1988;1:573–597.
13. Scher AM, Rodriquez MI, Liikane J, Young AC. The mechanism of atrioventricular conduction. *Circ Res* 1959;7:54–61.
14. Scher AM, Spah MS. Cardiac depolarization and repolarization and the electrocardiogram. In: Berne RM (ed). *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System*. Bethesda: American Physiological Society, 1979;357–392.
15. Talajic M, Papadatos D, Villemaire C, et al. A unified model of atrioventricular nodal conduction predicts dynamic changes in Wenckebach periodicity. *Circ Res* 1991;68:1280–1293.
16. Tamiya T, Yamashiro T, Hata A, Kuge K, et al. Electrophysiologic study of dysrhythmias after atrial operations in dogs. *Ann Thorac Surg* 1992;54:717–724.
17. Wanzhen Z, Glass L, Shier A. Evolution of rhythms during periodic stimulation of embryonic chick heart cell aggregates. *Circ Res* 1991;69:1022–1033.
18. Yanagihara K, Noma A, Irisawa H. Reconstruction of sino-atrial node pacemaker potential based on the voltage clamp experiments. *Jpn J Physiol* 1980;30:841–857.

第三部分

钙和收缩：受体和信号

第 6 章

兴奋-收缩偶联作用和钙

磷酸蛋白受体：心肌收缩性的重要调节因子。

Koss and Kranias, 1996

心搏动（或心兴奋波）从窦结的起搏细胞快速向心室细胞传播，主要依靠快速钠通道的活性。一旦心兴奋波到达了心室细胞，下一步一个重要的反应是电压诱导的心室收缩细胞钙通道的打开，随后发生钙离子一系列细胞内运动，导致心肌收缩和心肌舒张。收缩期之后必须有舒张期，这是因为钙离子吸收进入肌质网（SR）的结果。每一次心动周期，实际上只有小量的钙离子进入并离开细胞。绝大部分钙离子的移动是从细胞内钙储存部位到胞质溶胶和再返回储存部位（图 6-1）。肌纤维膜保持一个巨大的钙离子浓度梯度，其细胞外浓度值约为 1mmol/L（10^{-3}mol/L），其细胞内浓度从舒张期值约为 10^{-7}mol/L 到最大收缩时收缩期值为 10^{-5}mol/L（图 6-2）。

本章集中讨论这些钙离子的流动，它们通过兴奋-收缩偶联作用（excitation-contraction coupling）把兴奋波和收缩联系在一起。以后的几章解释肾上腺素能系统的作用，它们的 β-肾上腺素能受体和第二信使环腺苷酸（cyclic adenosine monophosphate, aAMP），对细胞钙离子运动和心肌钙-依赖性收缩机制的调控作用。

钙离子的运动

伴随收缩周期的钙离子运动的全面情况尚未完全澄清。在大家承认的模型中，起关键作用的事件是钙-诱导的从 SR 的释放，其过程如下：细胞内主要的钙储存部位可能是 SR（图 6-3）。正是从这个部位大量的钙离子被进入细胞的小量的，但变化着的不同量的钙所释放。后者是由于去极化作用的诱导，打开了 L-型钙通道时进入细胞的。其结果是钙离子和收缩性蛋白质肌钙蛋白-C 增加相互反应。当周围的钙浓度很低时，肌钙蛋白-C 具有的分子结构抑制肌动蛋白和肌球蛋白之间的相互作用。随着胞质溶胶中钙的增加，肌钙蛋白-C 的分子结构发生变化，其抑制作用即被去除（详情将在第八章叙述）。肌动蛋白和肌球蛋白的相互作用被促进，从而发生收缩。当钙离子从 SR 的释放停止时，胞质溶胶中钙的增加也停止，从而收缩也停止。为了启动舒张，胞质溶胶中的钙被 SR 的钙泵快速摄入。这个假说根据 SR 上释放钙的受体的分子特性而得到支持

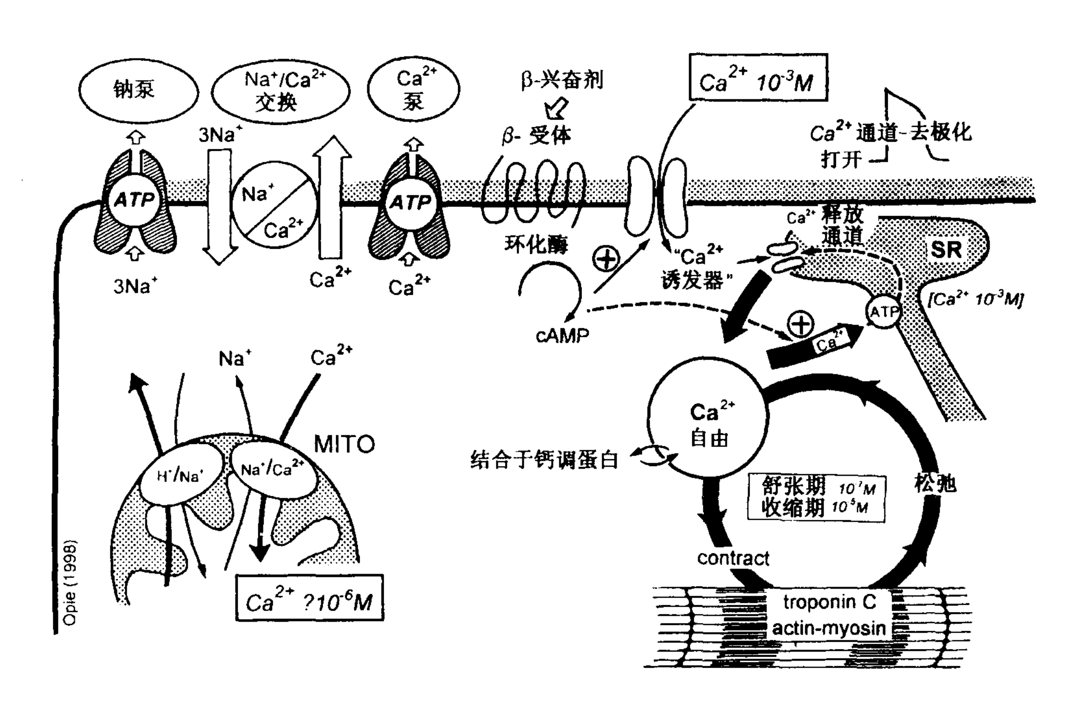


图 6-1 心肌细胞中钙离子的流动。注意：细胞外浓度（10^{-3}mol/L）比细胞内浓度高得多，线粒体的推定浓度约为 10^{-6}mol/L。线粒体对于胞质溶胶自由钙浓度的过度变化可起缓冲作用。MITO：线粒体。

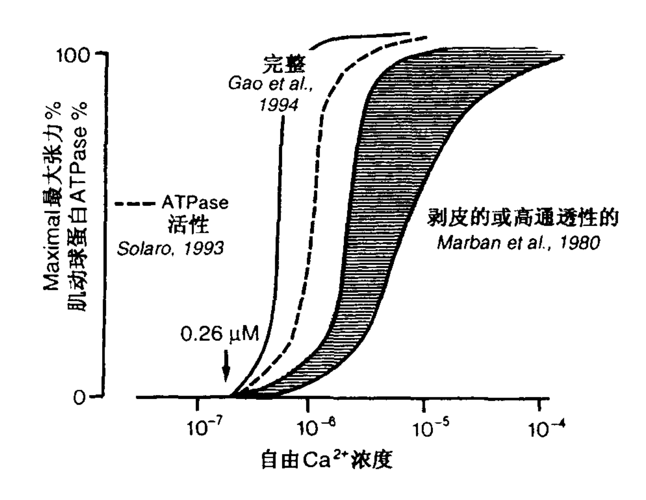


图 6-2 自由离子化的钙浓度和张力发展的关系。静息舒张期数值约为 0.26μmol/L，在最大张力时增加到 10^{-5}mol/L。详情参阅：Marban et al. Nature 1980，286：845；Solaro et al. Circulation 1993；87（suppl Ⅵ）：38；and Gao et al. Circ Res 1994；76：720.

(Berridge，1993)。有少量的钙移到细胞外。随着胞质溶胶中钙的减少，肌钙蛋白开始再一次抑制肌动蛋白和肌球蛋白，从而引起舒张。

为了平衡每一次去极化时进入心肌细胞的小量的钙，通过下述两个途径之一使相同量的钙离开细胞（图 6-3）。首先，通过 Na^+/Ca^{2+} 交换作用，内部钙可以和外部钠离子

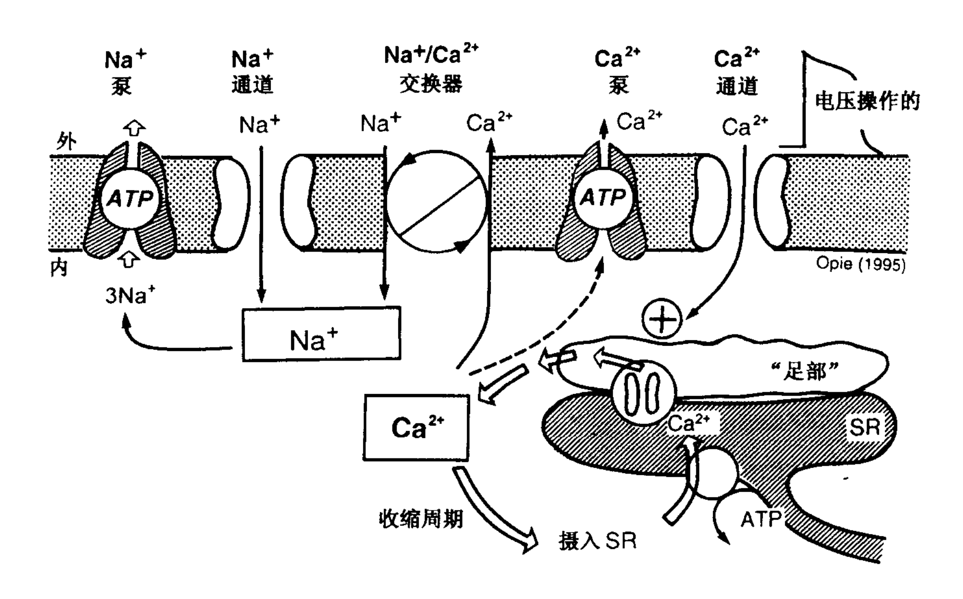


图 6-3　心肌细胞钙平衡的调节。 在去极化期的 Ca^{2+} 离子（右图）和通过 Na^+/Ca^{2+} 高交换机制离开细胞的 Ca^{2+} 离子之间存在着平衡的关系。有一小部分 Ca^{2+} 离子通过依靠 ATP 的肌纤维膜 Ca^{2+} 泵离去。通过钠泵的工作（Na^+/K^+-ATPase）维持 Na^+ 和 K^+ 的离子梯度。在 Ca^{2+} 从 SR 释放之后增加的内部钙通过以下三个途径之一而减少：进入SR，Na^{2+} 交换和通过膜 Ca^{2+}-ATPase向外泵出。主要摄入机制是进入 SR，随后是交换器，再后是膜泵。

进行交换（表 6-1）。其次，比较不重要的是，肌纤维膜上的消耗腺苷三磷酸（ATP）的钙泵可抵抗一个浓度梯度把钙向外传送到达细胞间隙。线粒体钙和胞质溶胶钙的交换和 SR 与胞质溶胶之间的交换相比速度较慢。所以线粒体并不参加钙离子运动对心搏到心搏的控制作用。然而，当细胞的胞质溶胶的钙超载时，线粒体通过储存过量的钙，保护细胞。这将在本章后面讨论。

表 6-1　心肌细胞中降低胞质溶胶中 Ca^{2+} 的机制[a]

	钙从胞质溶胶中总摄取量的百分数[b]
SR	
磷酸蛋白受体调变的 Ca^{2+} 泵	88
肌纤维膜	
Na^+ - Ca^{2+} 交换	5
Ca^{2+} 泵	1
线粒体	6

[a] 根据 Carafoli. Membrane Transport of Calcium. New York: Academic, 1982; 134。

[b] 在 1μmol/L Ca^{2+} 和 1～3mmol/L Mg^{2+} 时的相对份额。

钙瞬变

胞质溶胶钙离子周期性的变化又名钙瞬变作用（calcium transients）。近来对测量内部钙的技术进步说明，钙的舒张期水平约为 10^{-7}mol/L，收缩期峰值可达 10^{-5}mol/L，

这取决于心肌细胞的收缩状态（图 6-2）β-肾上腺素能的刺激可增加钙瞬变的幅度。可以认为，在钙瞬变和收缩-舒张反应之间应当有一个简单的相互关系，因为收缩性蛋白质直接对增大的内部钙浓度敏感（见第 8 章）。然而，当利用钙-敏感性染料水母发光蛋白（aequorin）测量钙瞬变时，在收缩力增加以前，钙瞬变降低（图 6-4），这是一个显然出乎意料的发现。一个重要的技术要点有如下述：水母发光蛋白的信号可能对胞质溶胶中一个亚区域（subcompartment）的钙特别敏感，这个亚区域主要和钙从 SR 释放与吸收有关，而水母发光蛋白可能是感知靠近细胞表面的胞质溶胶钙的增加和减少，而主要不是感知收缩结构的钙。而且最大的可能性是，上述测量的钙瞬变是控制收缩性心肌细胞的收缩-舒张周期的。根据间接证据，现在可以认为，钙离子具有细胞浓度梯度，其在肌纤维膜下间隙的浓度变化要比整体胞质溶胶中的变化大（Callewaert，1992）。因而很可能，在打开的钙通道的开口处钙浓度明显高于整体胞质溶胶中的浓度。

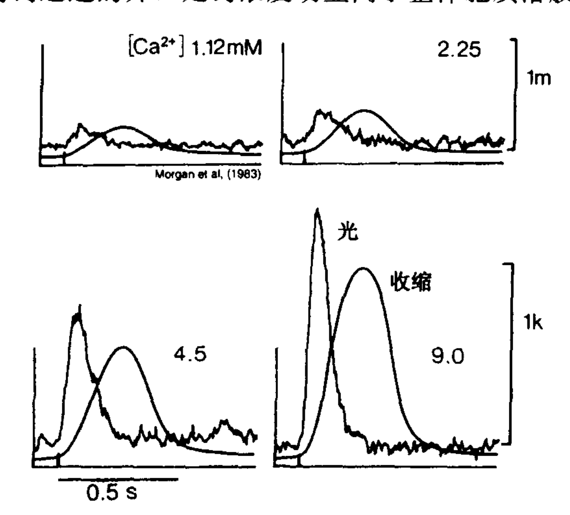


图 6-4　细胞内钙及张力的发展。细胞外钙离子浓度增加对乳头肌水母发光蛋白（aequorin）信号的影响（用毫牛“mN”表示）。钠浓度表示于每一个图中（为 mmol/L）。符号 K 表示每秒几千个光子脉冲，是激发水母发光蛋白信号的钙离子浓度的反映。收缩活性以平滑的连续线表示。细胞内自由钙和收缩力之间的确切时间关系问题仍有待进一步研究。一个可能是水母发光蛋白只反映表层区域中钙的变化。经美国心脏学会和作者允许，根据 Morgan et al.，Circ Res 1983；52（suppl 1）：47，并经修改。

肌质网在收缩周期中的关键作用

使人信服的证据说明，心肌细胞的 SR 在收缩-舒张周期中起不可代替的作用（Callewaert，1992）。首先，T-细管的 L-型钙通道和 SR 的释放钙的特化部位在解剖学上非常贴近，这样形成的解剖学结构把钙离子从肌纤维膜通道的进入和钙离子从 SR 的释放连接起来。这个理论认为，一个 L 通道激活一小组，可能是四个相邻的钙释放通

道（Cannell et al.，1994)。其次，在肌纤维膜L-型钙通道开放期间和钙离子从SR释放之间有很好的和谐一致性（Bouchard et al.，1995)。SR的钙释放通道是名曰ryanodine的受体复合分子结构的一部分，这个受体结合烈性杀虫剂ryanodine（Berridge，1993)。ryanodine受体的一部分从SR膜延伸到T-细管，形成“足部”区域（“foot” region)（图6-5）钙离子从肌纤维膜相邻的T-小管L钙通道的到达，可诱导“足部”分子构型发生变化，从而进一步输送分子信号，打开SR的钙释放通道。这个理论认为，当一个L通道打开时，肌纤维膜下局部钙离子浓度可增加100倍从而激活相邻的ryanodine受体（Santana et al.，1996)。这样，有充分的钙从SR释放出来，增加胞质溶胶中钙浓度到达诱发收缩的数值（Bootman and Berridge，1995；Kentish et al.，1990)。

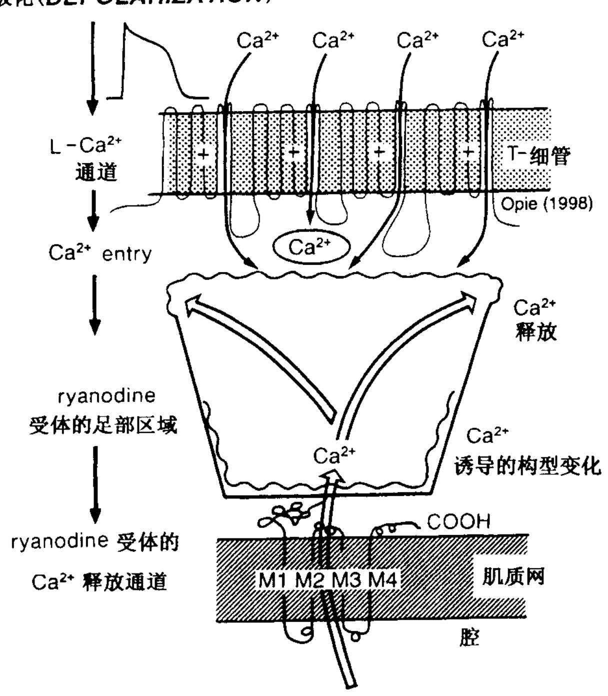


图6-5 ryanodine受体在钙诱导的钙释放中的作用。这个反应在兴奋-收缩偶联作用中对T小管、足部结构和SR钙释放通道之间的联系极为重要。去极化刺激T小管的二氢吡啶（dihydropyridine，DHP）受体，引起钙的进入，这又和ryanodine受体的足部区域相互作用，引起分子构型的变化，最终导致钙从SR释放。

收缩性蛋白对胞质溶胶中钙水平的下降发生反应而舒张。钙离子是通过位于SR膜上的需要能量的泵，即钙泵腺苷三磷酸酶（ATPase）来完成的，此泵又名钙吸收泵。胞质溶胶的高钙浓度刺激此泵的活性。此钙泵也对β-肾上腺素能性刺激发生反应，这是通过位于SR膜上名曰磷酸蛋白受体（phospholamban）的特异性调节蛋白质发生磷酸化反应来完成的。这个反应序列的总效应是，在胞质溶胶钙的任何给定的水平，β-肾上腺素能性刺激引起钙离子更快地吸收，从而舒张期更快地出现。

这样，对于钙释放通道和SR钙吸收泵的控制机制就和收缩状态的调控有直接的关

系。

兴奋-收缩偶联作用

现在普遍认为，电兴奋时的去极化波和收缩发生偶联，这是由于钙诱导的钙从 SR 的释放所引起的。而钙从 SR 的释放是由于钙离子通过钙通道的进入而引起的一系列反应所诱发的。这个全部过程发生很快。早期 L-型通道只短暂开放，大概约为 0.2ms (Wier et al., 1994)。在最初刺激打开 L 通道和胞质溶胶中钙增加之间的总时间仅约为 4ms，其中较少的时间（<2ms）是钙通道激活时间和钙从 SR 释放之间的时间间隔 (Cheng et al., 1994)。

肌纤维膜 L-型钙通道的作用

在钙从肌质网（sarcoplasmic reticulum）释放过程中，T-小管的 L-型钙通道的重要作用，可根据这二者之间通过“足部”的物理连接方式得到理解（Caswell, 1989）。而且，钙从细胞外间隙的快速去除，显示钙通过 L-型钙通道的内流对于去极化作用和钙从肌质网的释放之间发生偶联是非常重要的（Nabauer, 1989）。所以，T-小管的 L-型钙通道，作为一个电感受器，它和肌质网钙释放通道进行信号沟通，以促进钙释放（图 6-5）。另一种理论认为，正是伴随去极化作用而发生的电荷的变化，引起了“足部”区域的分子变化，最终“打开”了钙释放通道。在这两种可能性之间（即钙电流和电荷之间），目前受到重视的是前一种可能性（Callewaert, 1992; Nabauer, 1989)。

钠-钙交换的逆转和钙离子内流的其他途径

一个重要的问题在于，通过 L-型通道进入的钙离子是否为钙从 SR 释放并引起收缩的惟一诱发因子。除去通过 L 钙通道的高度控制的闸门以外，钙离子还可能通过钙流动的交换机制的逆转进入胞质溶胶（Kohmoto et al., 1994)。从而，钠-钙交换作用，正常时是把钙从细胞驱出，但在去极化电压下，可发生一过性逆转，而吸取钙，这可发生于钠通道打开短时以后。这个理论认为，通过快速通道进入的钠离子，恰好在肌纤维膜内微小地带（名曰“模糊间隙”“fuzzy space”）积累（Callewaert, 1992; Lederer et al., 1990)。这个假说认为，这种局部钠积蓄，随后可一过性地激活钠-钙交换，使之朝向钙流入的方向（逆转工作模式），这样就有更多的钙离子进入心肌细胞（图 6-6）。从而就有更多的钙离子从 SR 释放，以增强收缩反应（Kohmoto et al., 1994)。

其次，已经从 SR 释放的钙离子可在局部扩散，刺激相邻的钙释放通道，从而可释放更多的钙，并提供一个正的反馈机制（positive feedback mechanism）（Callewaert, 1992)。

第三，这个观点的直接证据是钠流可以诱发钙从 SR 的释放。当这种释放被 ryanodine 所封闭时，仍然有 Na^{+}/Ca^{2+} 交换引起的短暂小量残存钙瞬变（Lipp and Niggli,

1994)。更进一步的观点认为，钠诱导的钙从 SR 的释放引起更快和更高速率的钙释放进入胞质溶胶（Lipp and Niggli，1994)。在此以后，内向钙电流活性，通过肌纤维膜的 L-型通道，有助于支持钙从 SR 的释放。

钙从肌质网的释放

支持钙诱导的钙释放作用的关键性证据来自用化学方法“剥皮”的肌纤维，这种肌纤维膜的类脂双层已被去除。加在这种去皮细胞的钙，仍和 SR 相反应，释放更多的钙。这种释放是一种分等级的效应，当 SR 已经预先负载（preload）了钙离子，或诱发作用的钙浓度很高时，其释放效应较大（Callewaert，1992；Fabiato，1982)。其结果是，β-肾上腺素能性刺激通过更多的钙引起 SR 的预先负载状态，将间接促进随后由钙诱导的钙释放，同时收缩周期的收缩期也将被刺激。

支持钙从 SR 的释放作用的直接证据来自完整的心肌细胞，这时胞质溶胶中钙的增加是通过一种闪光-敏感性装载化合物（flash-sensitive loading compound）硝基-5（nitro-5）引起的，后者对某一波长的照射发生反应，有释放钙离子的特殊性状。因此一次闪光可使含硝基-5 的细胞增加内部钙含量，并同时产生一次收缩（Kentish et al.，1990)。因为产生一次收缩所需的钙量是可以计算的，而加入的硝基-5 的量是已知的，故可以结论认为，闪光必定是从细胞内钙储存部分使钙释放，例如从 SR 释放。

钙电花

钙电花（calcium sparks）是甚至在 L 通道不开放的情况下，从 SR 自发性局部小量的钙释放。这个假说认为，钙电花代表一个或至多不过几个钙释放通道的自发性打开，这种通道名为 SR 的基本释放装置（elementary release units）（Bootman and Berridge，1995)。从一个钙电花扩散出来的钙太少，从而它不能激活相邻的钙释放通道，故不能启动收缩。一种观点认为，正是由于同时激活大量的基本释放装置，才导致正常的钙瞬变，诱发兴奋-收缩偶联作用。这个模型预言，在钙释放时的分等级的反应，可以用打开的钙通道数目的增加和每一个通道钙释放量的增加来解释（Santana et al.，1996)。在病理情况下，SR 发生了钙的超负载，例如，儿茶酚胺中毒或在再灌流早期，则钙电花可导致钙波的分布，有发生严重心律不齐或收缩活性受到损害的危险。

钙释放通道和 ryanodine

SR 的钙释放通道已经用分子克隆法和测序法对互补 DNA 进行了分析（Takeshima et al.，1989)。预想中的结构是一个含 5 000 氨基酸的大蛋白分子，具有两个主要成分。最大的成分是“足部”，它使 T-细管和 SR 连接，另一个较小的部件是 C-末端通道区，它组成 SR 实际的钙释放通道（图 6-5)。实验用的试剂 ryanodine，以双相方式（biphasic manner）和 ryanodine 受体发生反应（表 6-2)。

表 6-2　药物对肌质网的影响

药物	Ca^{2+}在 SR 中的积蓄	Ca^{2+}从 SR 释放
儿茶酚胺类，β-肾上腺素能性	增加。摄入泵被激活（磷酸蛋白受体的磷酸化增加）	通过极大地打开 L-钙通道，间接地增加释放，因此有更大的钙内流
儿茶酚胺类，α-肾上腺素能性	无直接作用	通过第二信使 IP_3，它作用于 SR 的 IP_3 受体，增加释放
咖啡因，低剂量	延缓释放[a,b]	无作用
咖啡因，高剂量，5mmol/L	无直接作用	打开释放通道，致敏 Ca^{2+} 诱导的 Ca^{2+} 释放[b,c,d]
局部麻醉药（普鲁卡因，Procaine）	无直接作用	抑制[c]
Ca^{2+}拮抗剂	无直接作用	间接减低。通过 L-Ca^{2+} 通道较少 Ca^{2+} 进入和较少 Ca^{2+} 诱导的 Ca^{2+} 释放
Ryanodine（低浓度）	无直接作用	通过把通道阻滞于开放状态而增加[e]
Ryanodine（高剂量）	无直接作用	通过把通道阻滞于关闭状态而减少
毒胡萝卜素（Thapsigargin）[f]	抑制	无效应
cyclopiazonic acid[f]	抑制	无效应
肝素（Heparin）	无直接作用	抑制 IP_3 受体并激活 cyanodine 受体[g]

[a] Weber. J Gen Physiol 1968; 52: 760.

[b] Rasmussen et al., Circ Res 1987; 60: 495.

[c] Hunter et al., Circ Res 1982; 51: 363.

[d] Sitsapesan and Williams. J Physiol 1990; 423: 425.

[e] Rousseau et al., Am J. Physiol 1987; 253: c364-c268.

[f] Du Toit and Opie. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 24: 678-684.

[g] Ehrlich et al., TIPS 1994; 15: 145.

高浓度的 ryanodine 和低亲和性的结合位点相反应，使通道阻断于关闭的位置，抑制钙从 SR 的释放，产生负性的促收缩能效应（negative inotropic effect）。在低浓度时，ryanodine 和高亲和性结合位点相反应，使钙释放通道阻断于半开放状态，引起早期快速钙释放，直到 SR 的钙耗尽为止。这时可发生正性的促收缩能效应（Lewartowski et al., 1994）。对于低浓度的 ryanodine 引起的意外的负性收缩能的解释如下。一旦 SR 的释放通道被 ryanodine 打开，钙释放进入肌纤维膜下“模糊间隙”，随后即被肌纤维膜钠-钙交换器排出外面（这个过程的逆转见图 6-6）。

毒胡萝卜素（thpsigarin）　一个诱人的发现是，毒胡萝卜素是钙吸收泵的特异性抑制因子，它出乎意料地可以恢复被 ryanodine 引起的对收缩性的抑制。人们提出的假说认为，毒胡萝卜素引起的钙吸收泵的进一步封闭作用，可以引导钙通过肌纤维膜的 L 通道进入，直接到达收缩性蛋白质，以恢复收缩状态。这些资料支持一些研究人员，他们认为通过肌纤维膜 L 通道钙的进入，对兴奋-收缩偶联可发挥某种直接作用，而不依靠 SR。与此相反，有关联合封闭的一些其他资料则显示，当 SR 因此而失去功能时，不能发生收缩（Kohmoto et al., 1994）。

咖啡因的作用

咖啡因（caffeine）具有使 SR 排空其钙的作用，所以也可以阻断钙周期。咖啡因作

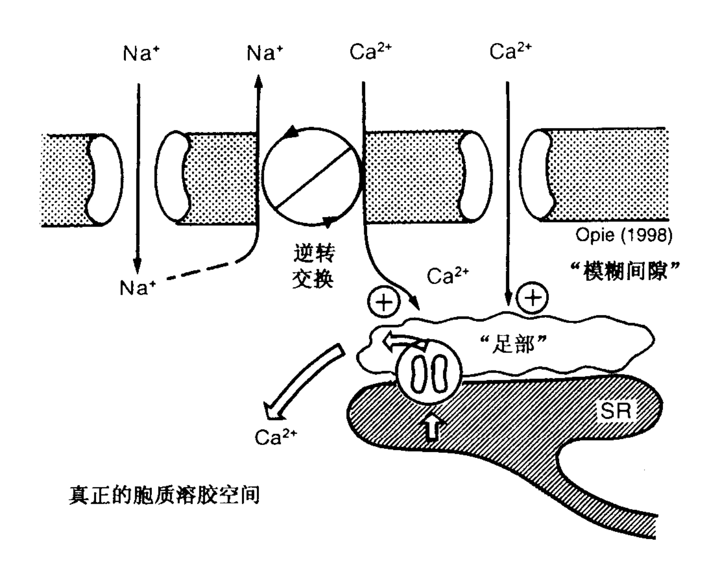


图 6-6 钠-钙交换的逆转模型。在"模糊"间隙钠积蓄之后，钠-钙交换机制是钙进入，这在释放与心肌收缩周期有关的钙方面起重要作用。

用的分子部位大概也是 ryanodine 受体（Sitapesan and Williams，1990）。然而，在其打开释放通道的模式方面，咖啡因的作用更像钙本身。与此相反，ryanodine 封闭通道，并且基本上是改变其分子构型（Rousseau et al.，1987）。在高浓度时，咖啡因能增加肌纤维膜钙释放通道开放的概率，而不需要对个别钙释放通道的传导性发生任何作用。从而，咖啡因也可以遮断由于过度钙再循环引起的心律不齐现象。然而，咖啡因作为一种甲基黄嘌呤（methylxanthine），也可抑制降解 cAMP 的磷酸二酯酶（phosphodiesterase），使 cAMP 组织水平增加。从而，由于钙通道磷酸化的加强，可能进入心肌细胞的钙也明显增大。这后一作用可能是正性的收缩能效应和促心律不齐效应，这和咖啡因直接对 SR 的作用不同。

IP_3 诱导钙从肌质网的释放

除 ryanodine 受体以外，还有第二个受体，这就是肌醇三磷酸（inositol triphosphate，IP_3）的受体。这个 IP_3 受体（图 6-7）的大小只有 ryanodine 受体的一半，但在其跨膜区段和 C-末端领域和 ryanodine 受体具有高度的分子同源性。IP_3 是一个信号传递途径中的一个信使，当对某些肌纤维膜受体的刺激发生反应时，通过磷脂酶 C（phospholipase C）的作用，使磷脂酰肌醇裂解，这个信号传递途径即被启动。与此有关的肌纤维膜受体包括 α_1-肾上腺素能活性的受体，血管紧张肽Ⅱ（angitlensin Ⅱ）受体或内皮缩血管肽（endothelin 又名内皮素）受体（Berridge，1993）。虽然这些兴奋剂（agonists）对心肌刺激的生理作用尚不明确，但它们都是已经证实的血管收缩因子。磷脂酶 C 可能对电压敏感，所以去极化波实际上可以释放 IP_3，与心肌相比，这个解释在骨骼肌中比较有更多的证据。IP_3 信使系统在血管平滑肌中对于调节钙从 SR 的释放起关键作用（见第 9 章）。这并不奇怪，因为这个系统的兴奋剂都是强力的血管收缩因子。

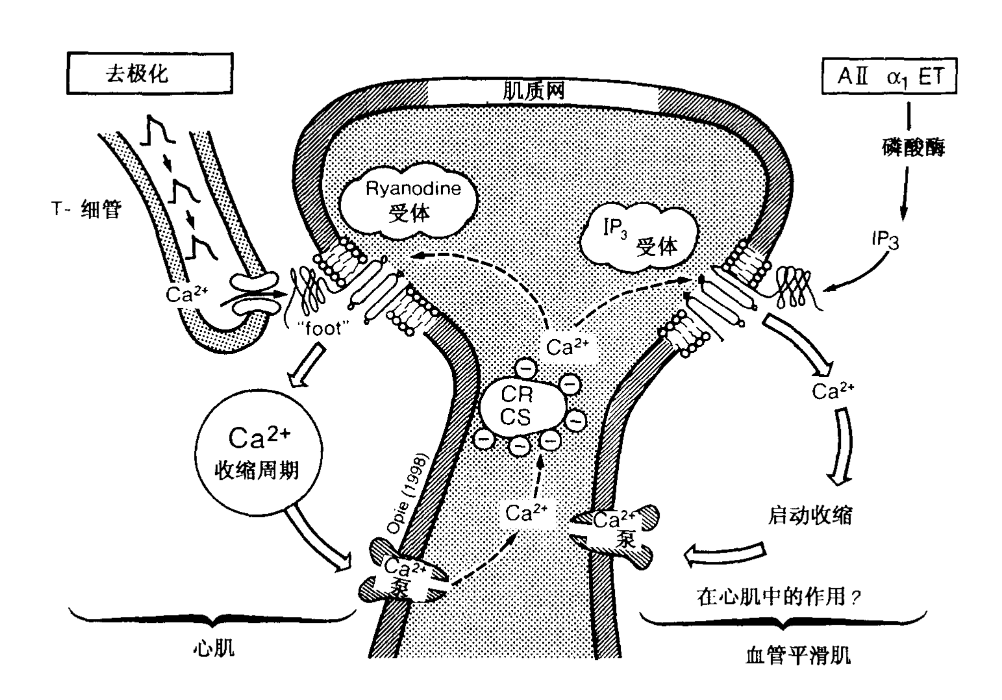


图 6-7 在心肌和血管平滑肌中钙释放机制之比较。在心肌（左）钙释放通过钙释放通道（ryanodine 受体的一部分）从 SR 释放，主要是对在电压去极化期已经进入的钙发生反应而引起的。钙再被纵向 SR 的钙泵吸收，和储存蛋白质集钙蛋白 calsequestrin（CS）和 calrectulin（CR）相互作用，再被释放。与此相对照，在血管平滑肌细胞，刺激血管收缩受体（见图 9-14）可导致释放肌醇三磷酸（inositol trisphosphate）（IP_3），它作用于其受体，从 SR 释放钙。这个 IP_3 途径在正常心肌中是否发挥作用，仍有争论，在阻性心力衰竭（congestive heart failure）或在缺血后心肌，相对于 ryanodine，它的活性可能被上调（upgraded）A Ⅱ（血管紧张肽Ⅱ）；α_1（α_1-肾上腺素能活性）；ET（内皮缩血管肽，endohelin，内皮肽）。

在心肌中，这类血管收缩因子兴奋剂的刺激与 IP_3 途径的关系问题仍有矛盾。虽然 IP_3 途径可诱导钙从心肌 SR 的释放并启动收缩（Kentish et al.，1990），但看来 IP_3 受体所起的作用要比 ryanodine 受体小（Zhu and Nosek，1991）。一个吸引人的假说认为，在人类心力衰竭时，ryanodine 受体活性减低，而 IP_3 受体活性增强，从而可能提供另一个支持途径以保持钙瞬变（Go et al.，1994）。

环腺苷二磷酸核糖（cyclic ADP ribose） 这个化合物是从 NAD 形成的（见第 11 章），可刺激离体的 SR 的 ryanodine 受体释放钙，这个过程是正性促收缩能作用。实际上，经过许多争论以后，现在看来，环腺苷二磷酸核糖对完整的心肌细胞在控制钙释放方面仅少有，或没有生理学作用（Guo et al.，1996）。

肌质网和钙的吸收泵（SERCA）

从 SR 释放的大部分钙，又通过消耗 ATP 的泵，即抽送钙的腺苷三磷酸酶（calcium-pumping ATPase），返回到其原来的部位。这个泵又名为肌（内）质网钙-腺苷三磷酸酶（sarco endo plasmic reticulum calcium-ATPase）（SERCA），它有几种同工型（isoforms），其中见于心肌者为 SERCA2（Lompre et al.，1994）。用分离的肌质网（呈小泡

状）进行实验显示，对钙的积蓄作用需要 ATP。对 SR 的钙积蓄泵现在已经分离并进行了研究，它组成 SR 蛋白质成分的 40% 是减低胞质溶胶中钙离子水平达到启动舒张期的主要机制（表 6-1）。其分子量约为 115kDa，跨膜呈不对称分布，实际上有一部分突入胞质溶胶（图 6-8）。它大概含有单链多肽的二聚体（dimers）。每一克分子量 ATP 被此酶水解，就有两个钙离子在肌质网内蓄积。SR 的这个 ATPase 在许多方面都和肌纤维膜上的 ATPase 不同，虽然它们都具有抽送钙的能力。特别是只有 SR 的泵可被磷酸蛋白受体所调变，而且只有这个泵对于发生舒张期的弛缓是关键性的。

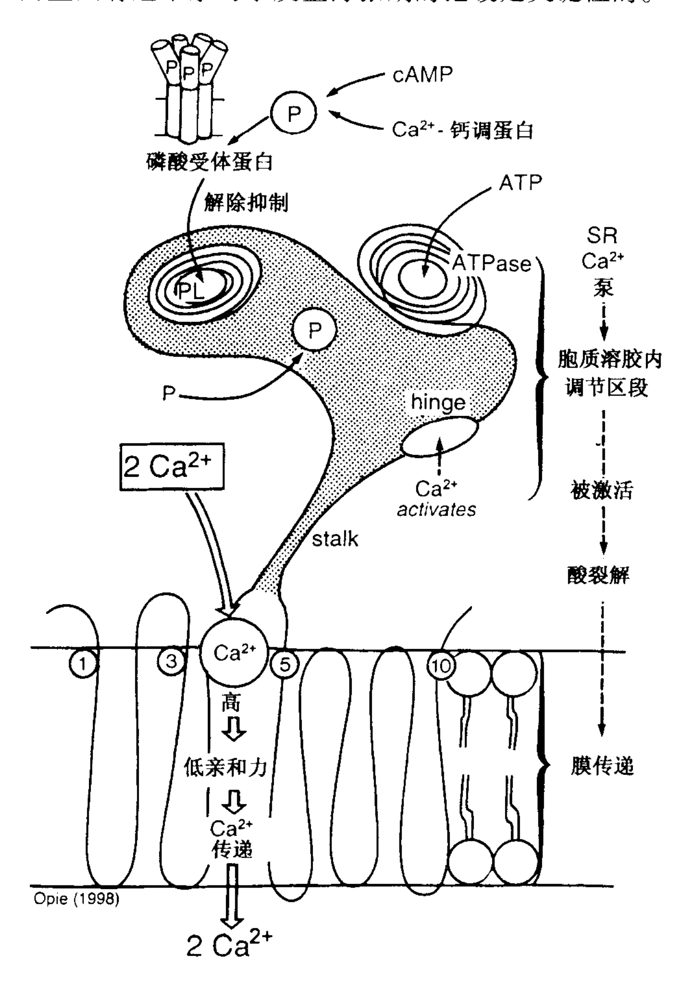


图 6-8 磷酸蛋白受体对钙吸收泵（SERCA）的调节作用。本图显示钙吸收泵的胞质溶胶调节区段 ERCA，它的激活通过：（1）去除磷酸蛋白的受体抑制性制动器的作用，和（2）在两个结合位点上有钙离子。ATP 在胞质溶胶中的结合位点的磷酸蛋白受体（PL）和一个邻近的磷酸化位点。ATP 具有两个基本功能：泵的驱动和磷酸作用都需要它。关于磷酸蛋白受体对细胞通透性的作用，见图 6-10。

磷酸蛋白受体抑制肌质网对钙的积蓄作用

在正常情况下，SR 的钙泵的活性可被磷酸蛋白受体（字面意义为“磷酸盐受体”

“phosphate receptor”）所抑制（Tada and Katz，1982）。磷酸蛋白受体是一个 52-氨基酸的五聚体（pentamer），含 5 个亚单位，分子量各为 6kDa（图 6-9）。磷酸蛋白受体是纵向 SR 膜蛋白的组成部分，以 1:1 物质的量比例和代谢泵并列在一起，后者提供传送钙的能量。β-肾上腺素能性刺激使磷酸蛋白受体磷酸化，解除这个抑制，从而刺激钙的吸收。另一个对磷酸蛋白受体磷酸化的重要刺激因子是细胞内钙水平的增加，这是通过钙调蛋白（calmodulin，或钙调素）或钙调蛋白-依赖性激酶（calmodulin-dependent kinase）起作用的。钙也直接作用于钙泵的分子构型以促进其活性（图 6-8）。因此，钙和 cAMP 在磷酸蛋白受体的两个不同部位磷酸化，而钙又直接作用于钙吸收泵，所有这些变化都可增加泵的活性（Lompre et al.，1994；Voss et al.，1994）。现在的理论认为：（1）磷酸蛋白受体的磷酸化改变钙泵的物理性质，从一大群巨大的不活动的聚合体变为流动的寡聚体和单体（图 6-10）；或（2）五个磷酸化的磷酸蛋白受体分子形成一个可透过钙的离子孔（calcium-permeable ion pore）（Koss and Kranias，1996）。

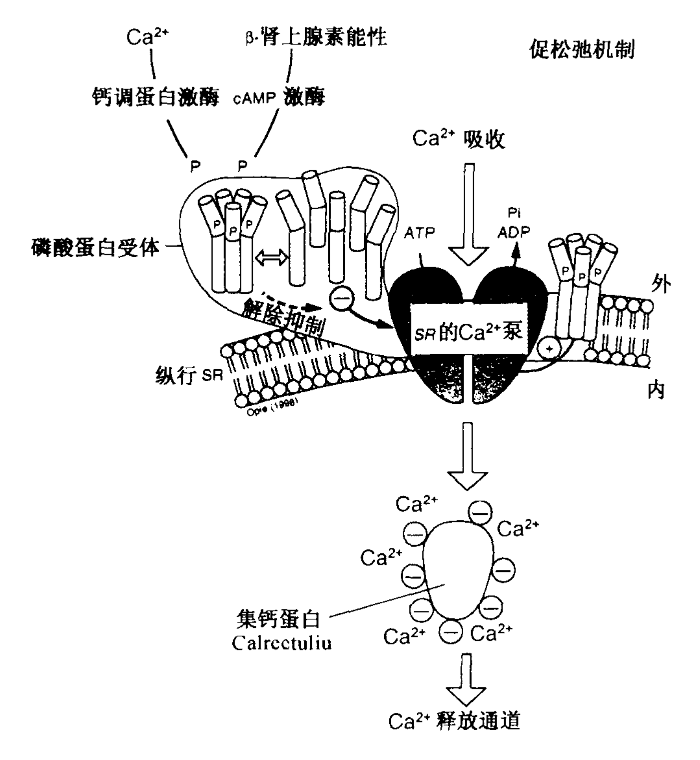


图 6-9 钙吸收泵的分子结构。磷酸蛋白受体可发生磷酸化(P)以去除由于其未磷酸化形式对 SR 钙吸收泵所起的抑制作用(正性电荷)。因此，对增强的 Ca^{2+} 发生反应，或对 β-肾上腺素能性刺激发生反应，钙的吸收都可增加。所以，在不同的部位有两个激活磷酸蛋白受体的磷酸化作用，而且它们的效应是相加的。SR钙吸收速率的增加可促进松弛(lusitropiceffect)的速率，随之有钙释放的增加(正性收缩能作用，positive inotropic effect)。

还有另外的关于磷酸化作用的模型，但对心肌具有较少的生理学重要意义，这就是通过蛋白激酶 C（protein kinase C）或 cGMP（Lompre et al.，1994）。这后一个途径可能对于血管具有更重要的意义，可以部分地解释 cGMP 的血管扩张作用，例如由于氧

化氮的作用产生的 cGMP。

这些比较复杂的控制机制的生理学意义有如下述：β-肾上腺素能性刺激使磷酸蛋白受体磷酸化，缓解其对 SR 泵吸收钙的正常抑制作用，因此后者装载钙离子，在随后到来的去极化期释放更多的钙。其结果是，增加的胞质溶胶钙进一步在第二个部位使磷酸蛋白受体磷酸化，从而对钙吸收泵增加了进一步的刺激，更进一步增加松弛速率，这时 SR 甚至更大地“装载”更多的钙，对下一个去极化波发生反应，可有更大的钙释放。所以磷酸蛋白受体的磷酸化作用促进松弛的速率（lusitropic effect），并间接促进正性促收缩能效应，这是用缺损磷酸蛋白受体的转基因小鼠证明了的（Luo et al.，1994）。这样，有正当的理由可以认为，磷酸蛋白受体可名为心肌收缩性的关键的抑制因子（Koss and Kranias，1996）。正像应急反应（fight or flight response，或斗争-逃避反应）一样，对 β-肾上腺素能性刺激发生反应，磷酸蛋白受体的刹车被解除，引起收缩和松弛两方面的快速增加（Koss and Kranias，1996）。

集钙蛋白和 calrectulin 对钙的储存

被钙吸收泵吸收进入 SR 的钙，需要储存起来以备下一个去极化波中进一步释放（图 6-这种储存作用发生于高度带电荷的蛋白质集钙蛋白（calsequestrin)。这是一个 55 kDa 的蛋白质，不见与 SR 的网络部分，但见于其他部位，包括池状结构，它靠近 T-细管（Mcleod et al.，1991)。SR 释放钙的通道由于下一步的去极化作用的刺激而打开时，和集钙蛋白一起储存的钙即可释放。calrectulin 是另一个储存蛋白质，其结构和功能和集钙蛋白相似。

肌质网钙吸收和钙释放

SR 怎么会“知道”什么时候从胞浆吸收钙和什么时候释放钙？Fabiato（1985）认为，SR 具有自己的释放通道，由于外部钙浓度的增加而打开，自由钙具有触发作用（free calcium trigger)。随着钙继续增加到超最适浓度（supraoptimal concentration)，通道就变为灭活状态。这个观点遇到了许多质疑，因为在钙离子浓度高达 10^{-4}mol/L 时，SR 释放通道仍保存其活性，这个数值在胞质溶胶中是不常达到的。然而肌纤维下的模糊间隙可容纳较高的局部高浓度钙离子浓度（图 6-6)。高钙离子浓度能够抑制释放通道的分子机制大概涉及到钙-钙调节蛋白。因此目前的观点认为，在收缩期肌纤维膜下钙离子达到的浓度可以更高，达到足以抑制释放通道的数值。

这个分等级的钙信号（graded calcium signal）是怎样获得的？当 L 通道打开的程度较高时，则胞质溶胶中钙增加也高，当刺激低时，增加也少。虽然每一个钙释放通道以全或无的方式（all-or-none manner）工作（即生理上关闭或打开）的，但刺激越大，进入工作状态的通道数目也越多。一种意见认为，这种分等级的反应可能是由于钙电花的增加引起了适当数目的 ryanodine 通道的打开（Bootman and Berridge，1995)。

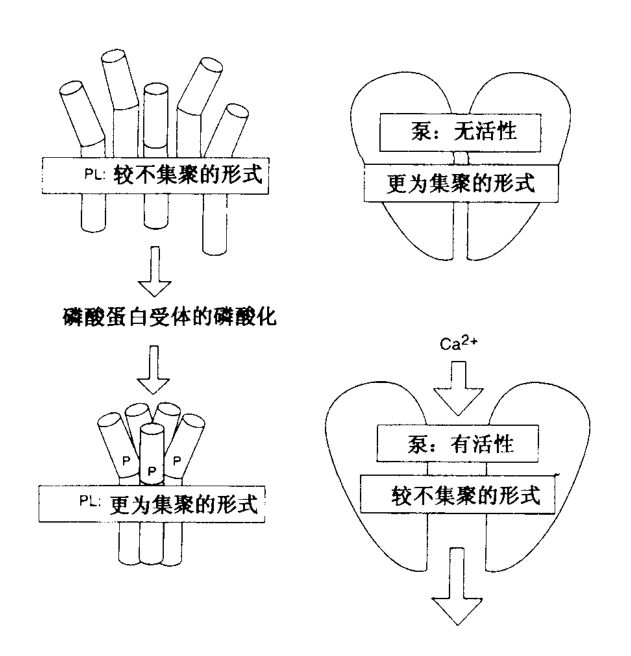


图 6-10 磷酸化的磷酸蛋白受体促进钙吸收泵活性的分子模型。 有假说认为，磷酸蛋白受体（PL）的磷酸化是 PL 的分子模型从较不集聚的，主要为单体的形式，改变为更为集聚的结构。这个变化可减低膜内抑制性磷酸蛋白受体单体的浓度，所以钙泵变为较不集聚的，对钙更为通渗的形式。详情可参阅：Cornea et al.（Biochemistry 1997；36：2960）。关于其他模型可参阅 Koss and Kranias（1996）和 McLeod et al.（1991）。

钙从细胞的排出

为了避免心肌细胞发生钙的超负载，需要排出少量的钙离子，其量相当于每一次去极化波时进入的量。有 2 个钙排出通道。主要的钙排出通道是肌纤维膜下的钠-钙交换机制（sodium-calcium exchange mechanizm）（图 6-3），它的作用是当胞质溶胶中钙离子浓度超过某一临界值和电压条件合适时，排出钙离子（见图 4-25），这可能发生于动作电位平台的晚期。在解剖学上，这个交换器主要位于 T-小管上，靠近 SR 的池结构，所以这既适合于纳入能作用于 SR 释放通道的钙，又在动作电位已经过去，肌纤维膜下间隙钙超负载时，交换器可排出过量的钙。

肌纤维膜钙泵 是一个支持性钙排出系统，它利用 ATP 把钙离子泵出外侧。这个钙泵的主要功能如下：此泵有足够的活性，可以对正常情况下见于舒张期低胞质溶胶钙离子浓度（0.3×10^{-6}mol/L）发生反应（图 6-2）。因此，此泵对任何更高的浓度发生反应，有助于维持舒张期-收缩期钙浓度。这个钙泵的蛋白质既被钙调蛋白又可被 cAMP 所磷酸化。当钙浓度较高或在儿茶酚胺刺激时，泵即被启动，活性更高，不必速度很快就足以应付在舒张期中从胞质溶胶排出钙离子的需要。

钙调蛋白

前几章已经介绍胞质溶胶钙浓度的增加是如何促进至少三种把钙从胞质溶胶排出的作用的：SR 对钙的摄入，通过肌纤维膜钙泵把钙排出，以及钠-钙交换器的作用。下述意见并不是空想，钙离子可自我调控其在胞质溶胶中的浓度。这是一个重要的概念，因为当自我调控失败时，发生钙的超负载，可导致致命性的细胞损伤。调节钙的蛋白质即钙调蛋白（calmodulin）被认为起重要作用，它是一个细胞内的钙感受器。

钙调蛋白是一个较小的，但广泛分布的蛋白质，含有一个多肽链，分子量为16 700 doltons（Cheung，1980），对钙有高亲和性。在其结构中有四个钙结合区域，具有不同解离常数，恰好在舒张期钙浓度 10^{-7}mol/L 和收缩期钙浓度 10^{-5}mol/L 之间。当无钙离子时，这四个结合点就被镁离子所占据。伴随兴奋-收缩偶联作用的自由钙离子的增加可以从 3 个结合位点替换出所有的镁，只有少部分的镁来自第四个结合位点。所以，其活性形式是 Ca_3Mg_1-钙调蛋白。当钙结合时，钙调蛋白的分子构型发生变化，变得能够调节某些酶的活性。例如钙-钙调蛋白刺激 SR 和肌纤维膜的钙泵的活性，当钙水平增高时，增加钙离开胞质溶胶的速率。此外，通过直接减少通道的开放时间，钙-钙调蛋白可抑制心肌 SR 钙排出通道（Smith et al.，1989）。在结构上，钙调蛋白结合于 ryanodine 受体的 N-末端链上（Berridge，1993）。因此，当胞质溶胶中的钙太高时，钙从 SR 的释放将减少或停止。

钙调蛋白的作用可受到酚噻嗪（phenothiazine）类化合物的抑制。这个效应可以解释氯丙嗪（chlorpromazine，或冬眠灵）的抗精神病作用。在正常情况下，钙调蛋白刺激脑的磷酸二酯酶（phosphodiesterase）以减少 cAMP 水平。酚噻嗪可使这个反应逆转，增加 cAMP 水平，所以与其他抗精神病性药物有相同的最终效应，增加脑部儿茶酚胺的释放。在心脏，氯丙嗪似有抗缺血的效应，一部分是由于钙调蛋白的抑制作用，另外还可通过其他方式，例如通过膜的稳定作用（Edoute et al.，1983）。

β-肾上腺素能性刺激的正性促收缩能效应和松弛能效应

β-肾上腺素能性刺激增加收缩力（正性促收缩能效应，positive inotropic effect）和松弛的速率（促松弛作用或松弛能效应，relaxant 或 lusitropic effect，希腊文：*lusi*，松弛）。这些效应的获得是通过内向钙的增加（I_{Ca}），钙离子从 SR 以更高的速率释放和 SR 加速对钙的再吸收来完成的（Callewaert，1992）。磷酸蛋白受体的磷酸化，对于 β-肾上腺素能性反应特别重要（Luo et al.，1994）。通过形成第二信号 cAMP，许多变化，但不是所有变化，都可以获得。因此，对 β-肾上腺素能性刺激发生反应，最终可以达到收缩和松弛速率这二者的增加，而胞质溶胶钙瞬变峰的增加可保证收缩的力量也同样地增加（见图 7-17）。

钙的超负载

心脏病理学中一个重要的概念是关于钙的超负载的概念，这是首次由 Fleckenstein

提出的（1971），他描述了对高剂量儿茶酚胺发生反应，并伴有心肌摄入钙量大大增加时，实验性心肌坏死是怎样发生的。这个全过程可被钙通道拮抗剂所抑制，例如 verapamil 和硝苯吡啶（nifedipine，或译利心平）。人们认为，胞质溶胶的钙超负载可由于对缺血，再灌流和过度儿茶酚胺刺激发生反应而发生。他认为，钙的超负载引起心肌细胞的损伤，这是由于对钙发生反应时收缩机制活性增加的结果，引起过多 ATP 分解所造成的。现在已经知道，甚至在心肌细胞 ATP 水平正常时，也可以发生钙的超负载，所以一定还涉及其他机制。第一，线粒体对胞质溶胶的钙有缓冲作用，它们可以对钙发生超负载，在此过程中消耗 ATP，因此需要更多的氧并加重缺血的程度。其次，过量的钙可以刺激磷酯酶（phospholipase），它可以使细胞膜裂解。第三，钙的超负载可以造成挛缩（contracture），这是一种持续性过度收缩状态（Steenbergen et al.，1990）。第四，过度的进出 SR 的钙循环可以解释某些心律不齐。第五，在缺血之后在再灌流早期，钙的超负载可能易于发生再灌流损伤的某些症状，例如再灌流性心律不齐和再灌流性眩晕（reperfusion stunning）。

由于对去极化早期波发生反应时内部钠的增加和减少具有阶段性，应当有可能找到一种情况，在此情况下，在松弛的末尾钙并不是快速地返回到一个静态的舒张期水平。更确切地说应当是通过自发性振荡现象（spontaneous oscillation），胞质溶胶的钙逐渐下降达到正常的舒张期低水平（Meissner and Morgan，1995）。利用新的成像技术进行研究，直接对内部离子化的钙进行定位显示，在超负载的细胞中，内部钙可呈灶性增加而不是均匀地增加（Berlin et al.，1989）。所以，钙诱导的异常电流在钙超负载并有发生心律不齐危险的整个细胞中可以在不规则的部位形成。随着缺血的进展，最终内部钙的增加和缺血性挛缩同时发生，这个结果是不可逆的。

病理情况下的肌质网

在缺血和在灌流时，SR 的钙吸收泵发生损伤，这可引起再灌流期中收缩性能不佳（眩晕）（Zucchi，et al.，1994）。

缺血和在灌流的某些心律不齐是与钙有关系的。当胞质溶胶钙太高时，过度的振荡（oscillation）可引起后去极化作用（afterdepolarizations）或振荡性后去极化作用（oscillatory aftercontractions），这涉及到钙通过 SR 进行再循环。由于这种振荡而发生心律不齐应当，而且确实是可以利用抑制钙吸收进入 SR 的药物（ryanodine）使之停止的，或者利用钙吸收泵的抑制药物也可以使之停止，例如毒胡萝卜素（thapsigargin）和 cyclopiazonic acid（du Toit and Opie，1994）。

在心力衰竭时，心肌收缩力减低，出现心肌松弛异常的延迟形式。由于 SR 是如此和收缩期两个位相都有密切的关系，所以毫不奇怪的是，发生于这个部位的异常对心力衰竭起重要作用。在人类心力衰竭的末期，调节钙摄入和释放的蛋白质的信使 RNA（mRNA）的水平下降。尤其是 ryanodine 受体的 mRNA，钙吸收泵和磷酸蛋白的受体的 mRNA 都异常低下（Arai et al.，1994）。Ryanodine 受体和 IP_3 受体相比，其活性减低了，后者可能变成了另一种机制以刺激钙释放通道（Go et al.，1994）。这个假说认为，衰变的心肌细胞 SR 蛋白质的基因表达受到削弱（Arai et al.，1994）。与此相反，在压

力性心肌肥大的早期，这些基因表达受到了上调（upregulation）作用（Arai et al.，1996）。

总　结

1. 心肌的收缩和松弛可以用细胞内钙的周期来解释。在去极化期，进入心肌细胞的小量的钙可以诱发更多的钙从肌质网释放，这是通过钙诱导的钙释放作用来完成的。
2. 现在的理论认为，去极化波沿 T-小管传布，打开 T-小管膜上的钙通道，使钙离子穿过，后者随后作用于 ryanodine 受体的足部区域，引起分子构型变化。最终结果是打开 ryanodine 受体的钙释放通道。胞质溶胶钙增加，发生收缩。
3. 胞质溶胶钙增加作用于肌质网，使磷酸蛋白受体磷酸化，以增加肌质网需要 ATP 的钙吸收泵的活性。磷酸化以后，磷酸蛋白受体去除肌质网上钙泵的正常抑制作用。因此，促进钙进入肌质网，松弛开始。
4. β-肾上腺素能性刺激通过形成 cAMP 也可以使磷酸蛋白受体磷酸化，这是通过作用于不同的部位来完成的。因此，钙泵能力增加。胞质溶胶钙以很大的速率减少，从而促进舒张期松弛作用。
5. 临床上的重要问题。例如增进的心肌细胞坏死，动作电位期限缩短以及潜在性心律不齐等，都可以发生于调节胞质溶胶钙浓度的控制机制失效时，以及产生胞质溶胶钙超负载时。
6. 在严重的缺血，再灌流和心力衰竭时肌质网的功能受损。这些变化和上述情况中见到的收缩功能的损害有关系。

复习题（大学生用）

1. 在收缩期的开始，胞质溶胶的钙是怎样增加的？
2. 在舒张期的开始，胞质溶胶的钙是怎样减少的？
3. 磷酸蛋白受体有何功能？
4. 描述 ryanodine 的生理作用。
5. 什么是钙调蛋白？它是如何影响收缩过程的？

复习题（进修生用）

1. 描述兴奋-收缩偶联作用的事情经过。
2. 什么是 ryanodine 受体？为什么它的“足部”区域如此重要？什么普通药物作用于这个受体？
3. 磷酸蛋白受体被认为是心肌收缩性的主要调节因子。为什么？
4. 什么是 SERCA？它是如何与正性松弛能效应发生联系的？
5. 在正常情况下，胞质溶胶的钙超负载是如何避免的？钙超负载时引起一些什么样的临床后果？

参考文献

1. Arai M, Matsui H, Periasamy M. Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 1994;74:555–564.
2. Arai M, Suzuki T, Nagai R. Sarcoplasmic reticulum genes are upregulated in mild cardiac hypertro-

phy but downregulated in severe cardiac hypertrophy induced by pressure overload. *Mol Cell Cardiol* 1996;28:1583–1590.
3. Berlin JR, Cannel MB, Lederer WJ. Cellular origins of the transient inward current in cardiac myocytes. Role of fluctuations and waves of elevated intracellular calcium. *Circ Res* 1989;65: 115–126.
4. Berridge MJ. Inositol triphosphate and calcium signaling. *Nature* 1993;361:315–325.
5. Bootman MD, Berridge MJ. The elemental principles of calcium signaling. *Cell* 1995;83:675–678.
6. Bouchard RA, Clark RB, Giles WR. Effects of action potential duration on excitation–contraction coupling in rat ventricular myocytes. *Circ Res* 1995;76:790–801.
7. Callewaert G. Excitation–contraction coupling in mammalian cardiac cells. *Cardiovasc Res* 1992;26:923–932.
8. Cannell MB, Cheng H, Lederer WJ. Spatial non-uniformities in $[Ca^{2+}]_i$ during excitation–contraction coupling in cardiac myocytes. *Biophys J* 1994;67:1942–1956.
9. Caswell AH, Brandt NR. Does muscle activation occur by direct mechanical coupling of transverse tubules to sarcoplasmic reticulum. *TIBS* 1989;14:161–165.
10. Cheng H, Cannell MB, Lederer WJ. Propagation of excitation–contraction coupling into ventricular myocytes. *Pflugers Arch* 1994;428:415–417.
11. Cheung WY. Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation. *Science* 1980;207:19–27.
12. du Toit EF, Opie LH. Inhibitors of Ca^{2+}-ATPase pump of sarcoplasmic reticulum attenuate reperfusion stunning in isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24:678–684.
13. Edoute Y, van der Merwe EL, Sanan D. Normothermic ischemic cardiac arrest and reperfusion of the isolated working heart: effect of chlorpromazine on functional, metabolic and morphological recovery. *J Mol Cell Cardiol* 1983;15:603–620.
14. Fabiato A. Calcium release in skinned cardiac cells: variations with species, tissues and development. *Fed Proc* 1982;41:2238–2244.
15. Fabiato A. Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum. *J Gen Physiol* 1985;85:189–320.
16. Fleckenstein A. Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation–contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesions. In: Harris P, Opie LH (eds). *Calcium and the Heart.* New York: Academic, 1971;135–188.
17. Go LO, Moschella MC, Handa KK, et al. Differential regulation of two types of intracellular calcium-release channels during end-stage human heart failure [Abstract]. *Circulation* 1994;90:I–L.
18. Guo X, Laflamme MA, Becker PL. Cyclic ADP-ribose does not regulate sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release in intact cardiac myocytes. *Circ Res* 1996;79:147–151.
19. Kentish JC, Barsotti R, Lea TJ, et al. Calcium release from cardiac sarcoplasmic reticulum induced by photorelease of calcium or Ins (1, 4, 5)P_3. *Am J Physiol* 1990;258:H610–H615.
20. Kohmoto O, Levi AJ, Bridge JH. Relation between reverse sodium–calcium exchange and sarcoplasmic reticulum calcium release in guinea pig ventricular cells. *Circ Res* 1994;74:550–554.
21. Koss KL, Kranias EG. Phospholamban: a prominent regulator of myocardial contractility. *Circ Res* 1996;79:1059–1063.
22. Lederer WJ, Niggli E, Hadley RW. Sodium–calcium exchange in excitable cells: fuzzy space. *Science* 1990;248:283.
23. Lewartowski B, Rozycka M, Janiak R. Effects of thapsigargin in normal and pretreated with ryanodine guinea pig cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1994;266:H1829–H1839.
24. Lipp P, Niggli E. Modulation of Ca^{2+} release in cultured neonatal rat cardiac myocytes. Insight from subcellular release patterns revealed by confocal microscopy. *Circ Res* 1994;74:979–990.
25. Lompre A-M, Anger M, Levitsky D. Sarco(endo)plasmic reticulum calcium pumps in the cardiovascular system: function and gene expression. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:1109–1121.
26. Luo W, Grupp IL, Harrer J, et al. Targeted ablation of the phospholamban gene is associated with markedly enhanced myocardial contractility and loss of beta-agonist stimulation. *Circ Res* 1994; 75:401–409.
27. McLeod AG, Shen ACY, Campbell KP, et al. Frog cardiac calsequestrin. Identification, characterization, and subcellular distribution in two structurally distinct regions of peripheral sarcoplasmic reticulum in frog ventricular myocardium. *Circ Res* 1991;69:344–359.
28. Meissner A, Morgan JP. Contractile dysfunction and abnormal Ca^{2+} modulation during postischemic reperfusion in rat heart. *Am J Physiol* 1995;268:H100–H111.
29. Nabauer M, Callewaert G, Cleemann L, Morad M. Regulation of calcium release is gated by calcium

current, not gating charge, in cardiac myocytes. *Science* 1989;244:800–803.
30. Rousseau E, Smith JS, Meissner G. Ryanodine modifies conductance and gating behavior of single Ca^{2+} release channel. *Am J Physiol* 1987;253:C364–C368.
31. Santana LF, Cheng H, Gomez AM, et al. Relation between with sarcolemmal Ca^{2+} current and Ca^{2+} sparks and local control theories for cardiac excitation–contraction coupling. *Circ Res* 1996;78: 166–171.
32. Sitsapesan R, Williams AJ. Mechanisms of caffeine activation of single calcium release channels of sheep cardiac sarcoplasmic reticulum. *J Physiol* 1990;423:425–439.
33. Smith JS, Rousseau E, Meissner G. Calmodulin modulation of single sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}-release channels from cardiac and skeletal muscle. *Circ Res* 1989;64:352–359.
34. Steenbergen C, Murphy E, Watts JA, London RE. Correlation between cytosolic free calcium, contracture, ATP, and irreversible ischemic injury in perfused rat heart. *Circ Res* 1990;66:135–146.
35. Tada M, Katz AM. Phosphorylation of the sarcoplasmic reticulum and sarcolemma. *Annu Rev Physiol* 1982;44:401–423.
36. Takeshima H, Nishimura S, Matsumoto T, et al. Primary structure and expression from complementary DNA of skeletal muscle ryanodine receptor. *Nature* 1989;339:439–445.
37. Voss J, Jones LR, Thomas DD. The physical mechanism of calcium pump regulation in the heart. *Biophys J* 1994;67:190–195.
38. Wier WG, Egan TM, Lopez-Lopez JR, Balke CW. Local control of excitation–contraction coupling in rat heart cells. *J Physiol* 1994;474:463–471.
39. Zhu Y, Nosek TM. Inositol trisphosphate enhances Ca^{2+} oscillations but not Ca^{2+}-induced Ca^{2+} release from cardiac sarcoplasmic reticulum. *Pflugers Arch* 1991;418:1–6.
40. Zucchi R, Ronca-Testoni S, Yu G, Galbani P. Effect of ischemia and reperfusion on cardiac ryanodine receptors-sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} channels. *Circ Res* 1994;74:271–280.

综述

Cannell MB, Lederer WJ. The control of calcium release in heart muscle. *Science* 1995;268:1045–1049.
Opie LH. Mechanism of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E (ed.) *Heart Disease.* 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1997;360–393.

第 7 章

受体和信号转导

……在信号蛋白质各族之内和各族之间活跃的交通通讯网络。

H. S. Bourne, 1995

前几章叙述的钙循环周期对心肌收缩和心律的调节极为重要。这两个关键性生理活动在运动或情绪激动时被刺激，在睡眠被抑制。这些有关的钙周期需要对自主神经系统的控制作出反应。自主神经系统或发送兴奋性肾上腺素能性信息或抑制性胆碱能性信息。这些信息并不能直接与细胞钙相交通，而需要细胞信号的一个中介系统。当第一级自主神经系统信使（即：肾上腺素/去甲肾上腺素或乙酰胆碱）与肌纤维膜上的肾上腺能性或胆碱能性受体相结合时，这将启动一系列信号分子，最终导致相应的细胞钙增加或减少。这些信号使心率和收缩力或者增加或减少。信号传递可以定义为下述诸过程的总和，即把一个细胞外刺激转换为细胞内调节因子，例如胞质溶胶中的钙，这个过程始于一个兴奋剂（agonist 或激动剂）和受体部位结合，终于发生一个生理反应，例如一次收缩（图 7-1）。

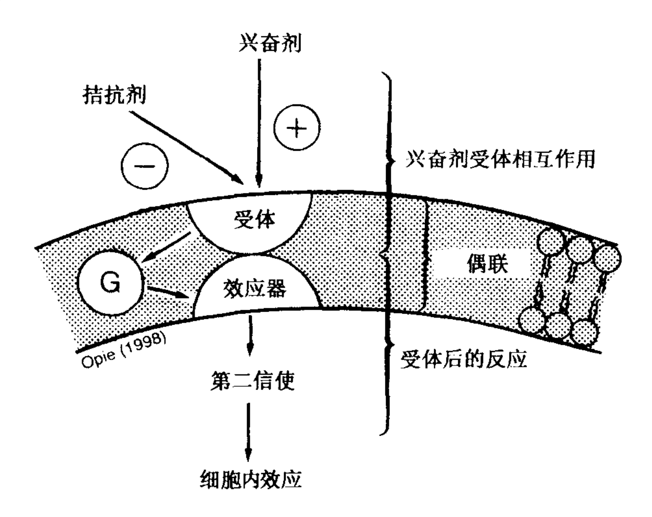


图 7-1 受体的一般模型。表示激素或其他兴奋剂和膜上受体相互作用的方式。

第一信号系统　是调节心血管功能信号系统四个主要类型中最重要的，它使β-肾上腺素能性刺激引起细胞钙的增加（图 7-2）。肾上腺素能性刺激释放第一信使（肾上腺素来自肾上腺，去甲肾上腺素来自肾上腺素能性神经末梢），它们占据β-肾上腺素能性受体。随后，肌纤维膜上的 G 蛋白把信号从受体传递给下一步，以激活名曰腺苷酸环化酶（adenylyl cyclase）的酶，后者产生第二信使，即环腺苷酸（cyclic adenosine monophosphate）（cAMP）。后者进一步解放一系列细胞内信号，它们最终增加胞质溶胶的钙瞬变（calcium transients），所以心率增加，心肌收缩力也增加。这些偶联蛋白属于一个 G 蛋白的超家族（G，鸟嘌呤核苷酸结合蛋白质，guaniine nucleotide binding protein；G 蛋白），这个超家族的特定成员，或者刺激（G_S）或者抑制（G_i）腺苷酸环化酶。例如，毒蕈碱受体的胆碱能刺激是通过和 G_i 偶联而不是与 Gs 偶联以发挥对心脏的抑制性影响的，至少一部分是通过减少 cAMP 的形成速率达到的。

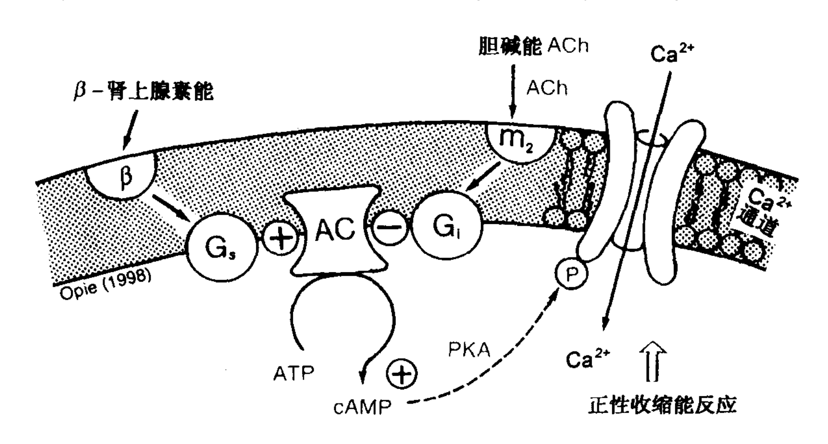


图 7-2　两种主要受体。这是β-肾上腺素能受体（β）和胆碱能毒蕈碱受体（M_2），后者是为了乙酰胆碱（ACh）的。β-肾上腺素能受体通过激活的刺激性 G 蛋白，G_s，与腺苷酸环化酶偶联（见图 7-8）。其结果是形成 cAMP。cAMP 激活蛋白激酶 A（PKA），使钙通道磷酸化，以增加钙的进入。腺苷环化酶的活性可因伴随ACh的抑制性G蛋白亚单位 G_i 而受到抑制。

第二信号系统　在血管平滑肌中，使来自α-肾上腺素能刺激引起血管平滑肌胞质溶胶钙的增加，从血管中肾上腺素能神经末梢释放去甲肾上腺素，随后与α-肾上腺素能受体结合，这个受体连接着另一个 G 蛋白偶联酶。后者激活肌纤维膜酶、磷脂酶 c，以产生两个信使，肌醇三磷酸（inositol trisphosphate）（IP_3）和二酰甘油(diacylglycerol)(DAG)。这两者通过不同的机制在血管平滑肌中增加胞质溶胶的钙，引起血管收缩(血管收缩作用，vasoconstriction)。其结局是周缘血管阻力增加，血压趋向于上升。

第三信号系统　引起血管扩张。氧化氮（nitic oxide）是这个系统的信使，是在血管内皮细胞层形成的。它的形成是由于对几种刺激发生反应，包括运动时血流的增加。随后氧化氮扩散进入血管平滑肌细胞，刺激形成其第二信使环鸟苷酸（cyclic guanosine monophosphate）（cGMP），它降低钙水平，引起松弛。在血管平滑肌中这两种作用相反的信使系统，通过促进血管收缩（α-肾上腺素能性）和血管扩张（氧化氮），

能够调节周缘血管抗力并从而调节血压和心脏工作所面对的负担。在心肌中也有同样的信号系统以增加或减少收缩力，然而比起β-肾上腺素能和胆碱能系统来，它起的作用较小。

第四信号系统 与上述三个信号系统不同，前三个系统都是把神经递质（neurotransmitters）和激素及细胞钙发生联系，调节收缩作用。第四信号系统最终是调节细胞的生长，生长性刺激如胰岛素和胰岛素生长因子作用于酪氨酸激酶（tyrosine kinases），和一个重要的、名曰 Ras 的内部因子相联系，随后又和促分裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein MAP-kinase）联系，以促进生长。这个信号序列将在第 13 章叙述。

本章第一部分将着重讨论把β-肾上腺素能受体的肾上腺素能性受体刺激转化为收缩力的增加（正性收缩能效应 positive inotropic effect）和松弛速率的增加（松弛能效应 lusitropic effect）的诸信号。

受体的性状

1905 年 Langley 提出了一个基本概念认为，在神经末梢分泌的化学物质并不直接作用于与其相邻的肌细胞，而是需要受体的作用。这个概念和 Ehrlich 1913 年提出的关于细胞表面特殊性化学簇和化学治疗药物发生反应的假说是一样的。正是这种关于受体的概念对现代心血管药理学，从而对于临床心脏病学是非常重要的（表 7-1）。Ahlquist (1948) 认为，交感性肾上腺素能刺激和两种类型的肾上腺素能受体相反应，这就是α-肾上腺素能性受体和β-肾上腺素能性受体。

“受体（receptors）”这个名词是指一类分子（或分子复合物）能辨认并选择性地与兴奋剂（agonist，或激动剂）相结合，在结合以后这类分子可以产生某些信号，启动一个反应链引起生物学反应（Kahn，1976）。

生物学反应是由功能上独立的效应器单元（effector unit）完成的（图 7-1）。一般讲来，受体是肌纤维膜外层特化了的部位，有时扩展穿越肌纤维膜，而效应器则是内层特化了的部位。在这两者之间的通讯交通名曰偶联作用（coupling）。从结构上看，许多受体都是整合了的膜蛋白，需要用强的去污剂（detergent）才能打断把它们锁定在膜上的憎水键。有时，例如甲状腺激素，其受体位于细胞之内，所以甲状腺激素要跨越肌纤维膜才能到达其受体。特别是在药物方面下，其受体尚不确定并且是非特异性的。从而“受体”这个名词并不总是想像中的那么确定。在其他情况下，分子生物技术已经揭露了受体分子高度特异性的分子结构，它们的实际受体部位只和少数氨基酸有关系。这样的分子结构的吻合性可以和“锁-钥匙”模型相比较，在这里，受体的兴奋剂是钥匙，而受体本身是锁。钥匙转动锁，产生由第二信使介导的细胞内效应。

受体部位和拮抗剂（antagonist）相互作用可以是可逆的或不可逆的。可逆的兴奋剂（agonist）和拮抗剂竞争同一个受体部位，它们每一个的效应性取决于它们在受体的部位的浓度。不可逆的兴奋剂和拮抗剂与受体的结合是不可逆的，无论如何增加一个兴奋剂的量也不能克服拮抗剂对受体位点的封闭作用。

剂量和反应曲线

关于浓度和某一药物或激素效应的关系问题，经典的方法是用剂量-反应曲线（dose-response curve）来表示（图 7-3）。引起最大效应 50% 的剂量名曰 ED_{50}（有效剂量，effective dose，ED）。反应效应是抑制作用时，该药物引起 50% 最大抑制的浓度名曰 IC_{50}（抑制浓度，inhibitory concentration，IC）。测定 ED_{50}或 IC_{50}可以显示某一药物或激素在产生其效果反面是否活性很高。（低 ED_{50}或 IC_{50}）或活性并不高（高 ED_{50}或 IC_{50}），当一个低浓度的药物能够引起明显的反应时，说明它具有内在的高活性。因为认为该药物与其受体相结合，从而可诱发最大限度的信号。例如，循环中的儿茶酚胺的浓度通常很低，大约为 10^{-10}mol/L 或 10^{-9}mol/L。但真正到达神经元末梢和受体的间隙（突触间隙，synoptic space）的浓度必定很高，可能高 10 倍，因为去甲肾上腺素就分泌于此间隙。

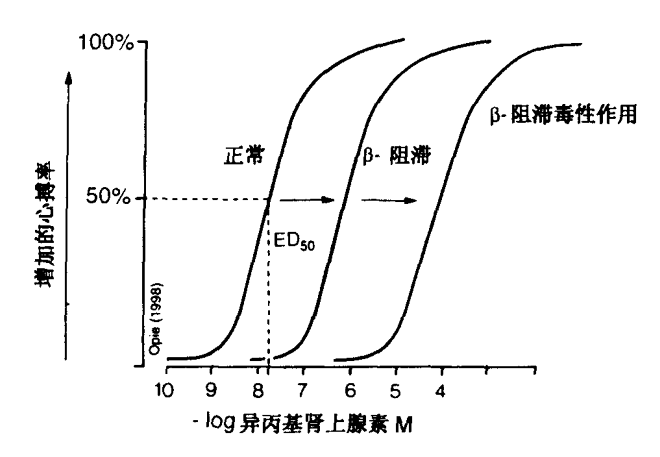


图 7-3　竞争性拮抗作用。在药理性 β-肾上腺素能兴奋剂异丙基肾上腺素和 β-肾上腺素能受体拮抗剂 propranolol 之间的拮抗作用。本图的估算是根据：(1) 高胞浆儿茶酚酶浓度，10^{-9}mol/L；(2) 兴奋剂浓度为 10^{-7}mol/L，这是从 β-肾上腺能受体上代换 propranolol 所需的量；和 (3) 毒性所需的高更的 propranolol 的剂量。因此 β-阻滞使 ED_{50}移向右侧。

在 β-肾上腺素能性受体阻滞剂 propranolol 存在下，剂量-反应曲线移向右侧，需要更高浓度的人工儿茶酚胺异丙基肾上腺素（isoproterenol）以增加心搏率（图 7-3）。当 propranolol 过量时（β-阻滞毒性作用，β-blockade toxicity），则需要超药理学剂量的异丙基肾上腺素才能引起心搏率的增加。这就是竞争性拮抗作用（competitive antagonism）的特点。

关于受体的概念有助于理解有效的药物-组织相互作用的两个重要的特点：高度的亲和性（high affinity）和显著的特异性（marked specificity）。高度的亲和性可以解释，为什么低浓度的药物会这么有效，而显著的特异性可以解释，为什么分子结构发生微小的变化就会明确地改变该药物的性状。

表 7-1　心脏受体的分类，包括血管和心肌部位

类型和兴奋剂	亚型	附注
经典的神经递质		
肾上腺素能	α_1，α_2	主要为血管
	β_1	主要为心肌，也包括血管
	β_2	主要为血管，也包括心肌
胆碱能（毒蕈碱能）	M_2	心脏和冠状动脉
	M_3	由内皮细胞，与 NO-相联的
肾上腺素能有关的受体		
组织胺	H_1	主要为血管
	H_2	主要为心肌
胰岛血扩素	—	与腺苷酸环化酶-相联的
多巴胺[a]	DA_1	突触后；环化酶-相联的，血管舒张作用
多巴胺	DA_2	突触前；抑制 NE 释放
腺苷	A_1	抑制心肌 cAMP；在预先调节（preconditioning）中的作用
血管受体（肾上腺素能-胆碱能之外的）		
腺苷[b]	A_2	血管 cAMP↑
血管紧张肽	AT_1	与磷脂酶 C 相联的
内皮素[c]	ETA	与磷脂酶 C 相联的
血栓烷（thromboxane）	—	血管 Ca 流入↑
前列环素（prostacyclin）	—	血管 cAMP↑
嘌呤能性（purinergic）	P_1	腺苷敏感性
	P2	ATP 敏感性，血管的
肽能性（peptidergic）包括		血管活性
神经肽 Y（neuropeptide Y）[d]	—	对冠状动脉无活性
血管活性肠肽（vasoactive intestinal peptide）[e]	—	和 ACh 同时释放
CGRP[d]	—	血管 cAMP↑
P 物质[d]	—	内皮细胞，NO 相联的
酶类		
毛地黄	—	钠-钾泵
其他激素受体		
胰岛素（insulin）	—	酪氨酸激酶相联的
类固醇（steroid）	—	-

CGRP＝降钙素基因相关肽（Calcitonin-gere nelated peptide）；NO：氧化氮；NE：去甲肾上腺素；ACh：乙酰胆碱。

[a] Murphy and Vaughan. In: Messerli FH (ed). Cardiovascular Drug Therapy. Philadelphia: Saunders, 1996; 1162.

[b] Jenkins and Belarindelli . Circ Res 1998; G3: 97.

[c] Rosendorff and Cardiowasc. Drugs Ther 1996; 10: 795～807.

[d] Gulbenkian. Circ Res 1993; 75: 579.

[e] Chang. Circ Res 1994; 74: 157.

β-肾上腺素能性受体

有两种主要的受体亚型（receptor subtypes）。心脏的 β-肾上腺素能性受体主要是β_1-肾上腺素能性受体亚型（β_1-adrenergic receptor subtypes）而大多数非心脏受体是 β_2 亚型（Lands et al.，1967）。关于不同受体的见证是根据分子生物学和免疫学的研究，这些研究可以区分 β-肾上腺素能性受体亚型的分布，从犬心室 β_1-肾上腺素能性受体为 100％到肝脏 β_2-肾上腺素能性受体为 100％。在人类，在主动脉大部分为 β_2-肾上腺素能性受体，只有大约 20％的 β_2-肾上腺素能性受体在左心室（del Monte et al.，1993）。这两种受体亚型可同时存在于同一个心室细胞（del Monte 1993），且两者都和正性收缩能反应有关系，虽然它们各自的信号系统是不同的（见本章，生理性 β-肾上腺能效应）。受体亚型区分的主要临床意义在于和心脏选择性 β_1-肾上腺能阻滞剂（β_1-adrenergic blocking agents）的关系问题（图 7-4）。β_1-肾上腺素能性受体的密度在心室肌较大，而 β_2-肾上腺素能性受体的密度在肺脏较大，所以在肺部疾病时这些药物多被应用。应该强调的是，虽然 β_1 和 β_2-肾上腺素能受体功能不同，但它们的分子仍然有某些相似性；β_1-阻滞剂只有相对的选择性，在高剂量时其选择丢失。关于受体亚型的分子水平的证据现在已经明白了（Kobilka，1991）。

β_1-肾上腺素能性受体的分布密度在整个心脏都不一样，窦结比周围的心房肌或房室结大约多到 7～8 倍。下一个密度最高的部位是心室。很可能 β-肾上腺素能性受体密度的区别是决定组织对 β-肾上腺素能性刺激反应强度的一个因素。为了解释为什么某些 β_1-兴奋剂药物，例如 dobutamine 的收缩能效应（inotropic effect）比变时作用（chronotropic effect）更为明显，应当想到心室主要含有 β_1-肾上腺素能性受体，而窦结组织则含有两种受体亚型。因此，β_2-兴奋剂也可引起心动过速以及收缩能反应，而β_1-兴奋剂，例如 dobutamine，可具有明显的占优势的收缩能选择性。

β_3-肾上腺素能性受体也已经研究并已经克隆。它们的主要功能是在脂肪组织，助于调节脂肪分解的速率。

β-肾上腺素能性受体的分子结构　β-肾上腺素能性受体部位是具有高度立体特异性的，在儿茶酚胺中最好的研究结果是用药理学制剂异丙基肾上腺素获得的，而不是用天然的儿茶酚胺去甲肾上腺素和肾上腺素获得的。β_2-肾上腺素能性受体已被克隆，它和乙酰胆碱能受体共享明显的结构上的相似性（同源性 homology），其中最高的同源性是在跨膜结构域（membrane spanning domains）（Raymond et al.，1990）。穿过膜的结构域似为兴奋剂和拮抗剂结合的部位，而胞浆结构域是 G 蛋白反应的部位，终端-COOH 尾部是磷酸化部位中的一个位置（图 7-5）。磷酸化可能和脱敏（desensitization）有关（见下节）。

受体的脱敏和下调作用　并不是兴奋剂和组织反应的反应链中的每一个控制因素都已经理解了。其中最难理解的是受体成员和活性可以发生变化的道理。受体的活性并不是固定的，而是可以被受体致敏过程所增强或被受体脱敏作用所减弱。肌纤维膜上的每单位面积上的受体数目（受体密度，receptor density）也不是固定的，而是对某些生理性或药理性环境发生反应，可以增加或减少的。这些变化可命名为上调作用和下调作

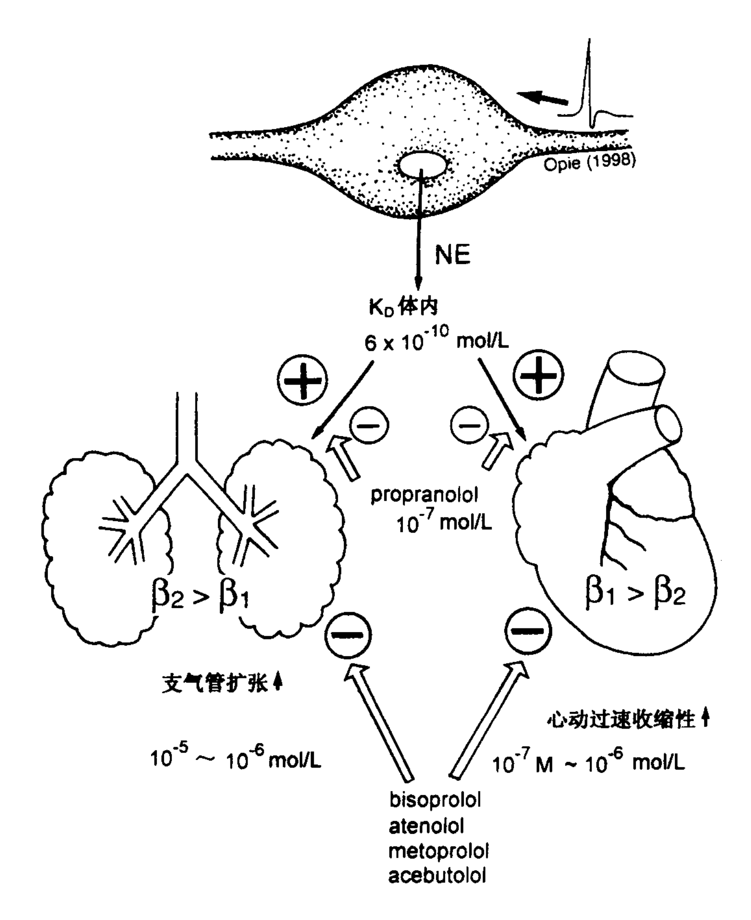


图 7-4 心肌选择性（cardioselectivity）的概念。本图显示 β_1 和 β_2 在正常心脏（80%β_1）和支气管（主要为 β_2）中的比较密度的作用。注意：在突触间隙释放低浓度的去甲肾上腺素（NE），但是若 NE 停留在间隙的有限空间内则可被浓缩几倍。无选择性的 β-阻滞剂 propranolol 可抑制 β_1 也抑制 β_2。心肌选择性 β-阻滞剂对心脏原有选择性，但在高浓度时它们对支气管也产生效应。K_D：表现解离常数（apparent dissociation constant）。

用（up-regulation and down-regulation）。

甚至受体下调作用（receptor down-regulation）这个名词也有争议，现在有不同的模型。有些作者使用“受体脱敏作用”（receptor desensitization）这个词，这是指只有少数活动性的受体起作用，虽然受体的数目，即总的密度并未发生变化（图 7-6）。受体数目的真正减少，从而发生了下调作用应当是下述事件引起的：①被溶酶体所内化并破坏；②受体合成速率降低；③非溶酶体机制对受体降解速率增加。应当认为，编码受体的基因的活性改变，在调节受体密度方面起重要作用，因此可影响受体的上调作用和下调作用。一般讲来，对于“受体下调作用的分子结构基础仍然不甚了解”的说法仍然是正确的（Raymond et al.，1990）。

甚至心肌细胞短期暴露于儿茶酚胺，都可导致对继续刺激，发生不应期状态（refractoriness）（脱敏作用）（图 7-6）。过度刺激的 β-受体，从腺苷酸环化酶的解偶联，可

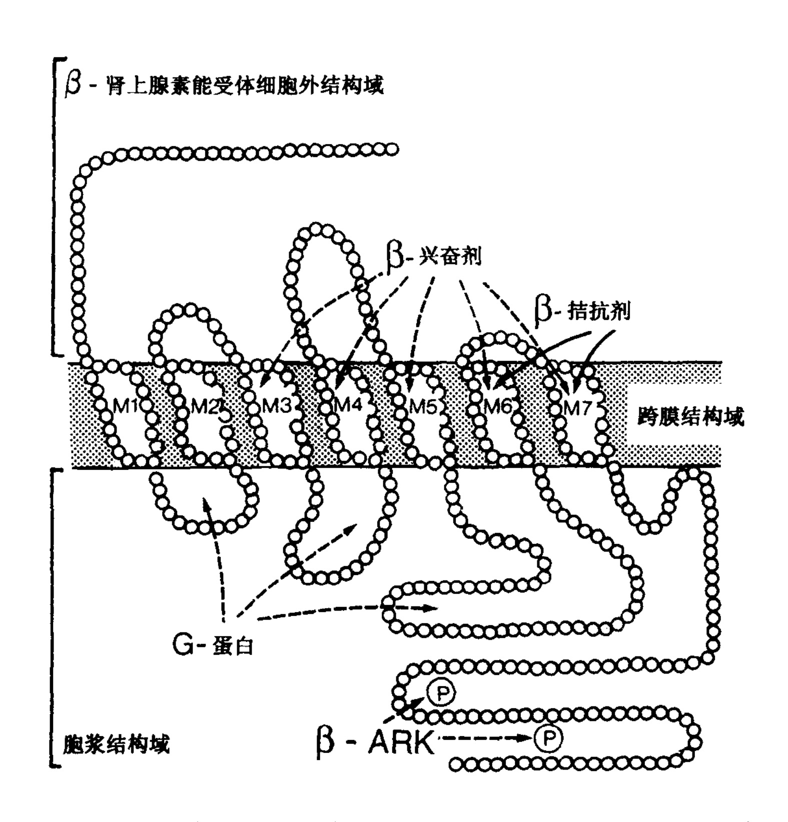


图 7-5 β_2-肾上腺素能受体的分子结构。注意三种类型的结构域（domain）。跨膜结构域的作用是结合配体的口袋，其结构区 M_6 和 M_7 对β-拮抗剂有更高的特异性。β-兴奋剂的结合更为弥散。但也应包括 M_6 和 M_7 的结合。胞浆内结构域可和 G 蛋白及激酶发生反应，例如β-ARK。后者通过减少与G蛋白的反应，可使受体磷酸化并脱敏（见图 7-6）。经允许根据 Raymond et al (1990) 修改。

以作以下解释：β-受体位于细胞膜的类脂双层，在正常情况下通过刺激 G 蛋白和腺苷酸环化酶活性发生偶联，以产生细胞内 cAMP。在长期 β-兴奋剂刺激时，有一个未知的机制把一个磷酸基传给 β-肾上腺素能受体。起这种作用的酶是一个激酶（kinase）（是移动一个化学簇的酶，在这个例子中被移动的是磷酸基）。Lefkowitz 小组名此酶为β-兴奋剂受体激酶（β-agonist receptor kinase）（β-ARK）。它必须从胞质溶胶转位于肌纤维膜才能变为有活性的（Koch et al.，1996）。β-兴奋剂刺激导致 β-ARK 活性增加，随着被修饰的受体从 G_s 变为解偶联的形式，即发生 β-兴奋剂刺激被“咬断”（bite）现象（Koch et al.，1996）。通过 β-ARK（还有蛋白激酶 A）使 β-受体胞浆结构区的部位发生磷酸化，似可以改变其分子结构，以致 G 蛋白不能和受体发生最适的结合（图 7-6）。若这个磷酸基被磷酸酶（phosphatase）从受体分子上裂解下来，并可以再和 G_s 结合，受体就可以被再激活。另一件事对这个过程也有帮助，这就是 β-兴奋剂刺激过去以后，β-ARK 活性立即停止。

受体的内化作用（internalization）可能是一种自我保护作用。因为钙的超负荷对心肌细胞有损害作用，又因为儿茶酚胺 β 刺激最终的作用是增加可利用的胞质溶胶钙，所以内化作用可能是大自然帮助心肌免于遭受钙超负荷影响的另一种途径。与之相反，受

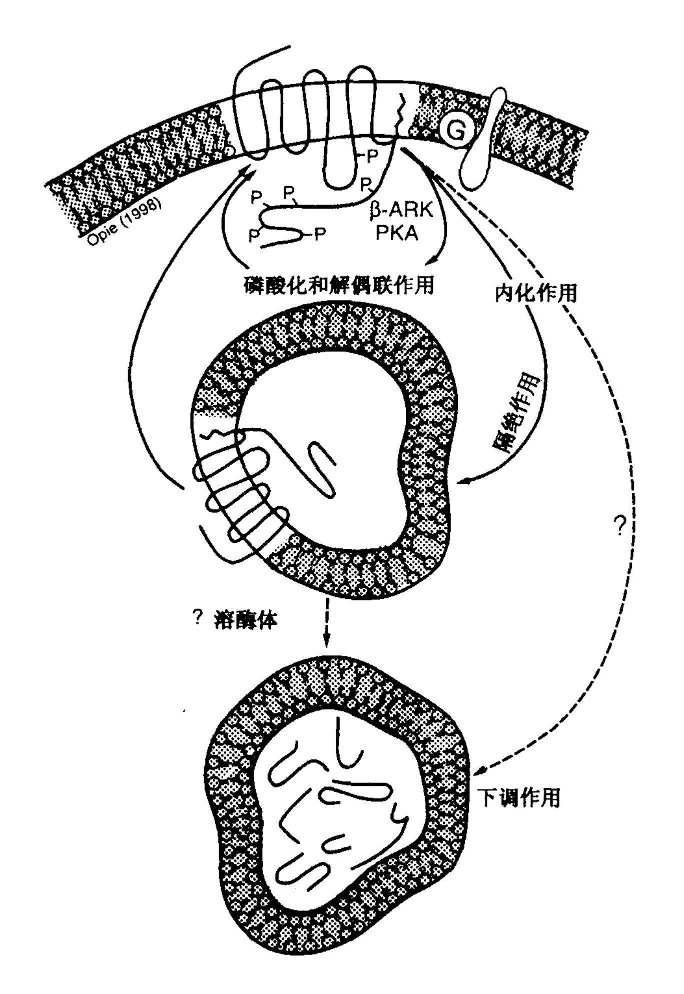


图 7-6 三种类型的 β-肾上腺素能受体脱敏作用。解偶联作用(uncoupling)由 β-受体刺激所启动,这导致 β-ARK 之激活。这个激酶使 β-肾上腺素能受体磷酸化,从功能上使之从 G_s 解偶联。此受体通过磷酸酶的作用去掉磷酸基而再致敏。另一种方式是受体通过两种作用中的一种作用而内化(internalization)。在隔绝作用(sequestration)中,形成细胞内小泡,以后小泡仍可再整合到细胞膜上去。在真正的下调作用(down-regulation)中,受体的数目大概由于溶酶体途径引起的降解作用而减少。下调作用是由于暴露于高浓度的兴奋剂而引起的。

体的外化作用(externalization)可意味着受体对于占优势的儿茶酚胺水平变得更为敏感,例如,在急性心肌缺血时。在分子水平上,β-受体致敏作用的机制之一可能是通过磷脂 N-甲基化作用(N-methylation)它使类脂双层更呈液性状态,是受体暴露出来(Taira et al., 1990)。

$β_1$ 对 $β_2$-选择性下调作用 上述图式主要是涉及 $β_2$-而不是 $β_1$-肾上腺素能性受体的。由于尚不明确的原因,这可能是和分子的区别有关(Muntz et al., 1994)。例如,在慢性 β-受体刺激的 24 h 之内,只有 $β_1$-受体群体的一半发生下调作用,与之相反,$β_2$-受体群体则为 80%发生下调作用。然而,在严重的心力衰竭时,主要是 $β_1$-受体发生下

调作用。

空闲的受体　不应当认为，受体数目的改变会自动地导致该系统相应的活性变化。并不是所有受体总是在应用中，那些虽然存在但不应用的受体是空闲的受体(spare receptor)。空闲受体比例的变化意味着，甚至受体数目并未改变，但对一给定浓度的兴奋剂的反应可以不同。是什么原因使受体空闲或完全应用？这尚不清楚，但是对它的解释应该包括内部-外部周期（internal-external cycle）的概念。

药物治疗和β-受体活性　对于某些通过β-受体刺激（β-receptor stimulation）起正性收缩能作用的心脏药物，如 dobutamine，持续应用可导致临床效果的降低，这是药物耐受性（drug tolerance）的一个例子。可能发生的机制是β-肾上腺素能性受体的脱敏现象。虽然对此现象的时间分段尚未描述清楚，但其中可包括一个以分钟计算的起始快速成分，大概和解偶联和/或隔绝作用（sequestration）有关。随后出现的是临床反应的迟缓减弱，以小时或天数计算，这大概相当于真正的受体下调反应。

当长期应用β-受体拮抗剂，如 propranolol 时，则由于外化作用的结果，β-增加其敏感性。若治疗突然停止，则β-受体系统潜在性增强的敏感性可导致循环中的儿茶酚胺的过度刺激（儿茶酚胺也增加）和心肌缺血的加重。所以不要突然停止使用这种药物。

腺苷酸环化酶和 G 蛋白

扼要说明：β-肾上腺素能性受体位于肌纤维膜的外表面，并通过刺激性 G 蛋白中的 G_s 与腺苷酸环化酶（adenylyl，adenyl 或 adenylate cyclase）相偶联。腺苷酸环化酶是产生 cAMP 的惟一酶系统，而且特异性地需要低浓度的腺苷酸三磷酸（ATP 和镁）作为其底物。cAMP 在细胞内的浓度大约比细胞中 ATP 总含量低 1 000 倍。这样，腺苷活化酶的活性，并不会由于细胞内 ATP 水平的降低（甚至在缺血或缺氧时）而受到限制，而且腺苷活化酶把 ATP 变为 cAMP 也不是细胞利用 ATP 的重要途径。在破裂的细胞制剂中，腺苷环化酶一般对于在完整心脏中有效的同样的激素仍可发生反应，对儿茶酚胺的反应特别好。只有最近才完成了腺苷酸环化酶的结构克隆。使人惊奇的是，其分子结构（构型图式 typography）和某些通道蛋白相似，例如钙通道蛋白。然而蛋白的大部分是位于胞浆侧（Schofield and Abbott，1989），这是和 G 蛋白发生相互作用的部位。

G 蛋白质和信号传递

G 蛋白质是一个鸟苷三磷酸（guanosine triphosphate）-结合蛋白质（GTP-binding protein）的家族，这是把第一信使占据受体这个初始事件与腺苷酸环化酶活性偶联起来的关键性蛋白质，腺苷酸环化酶活性被 G_s 所增加，被 G_i 所抑制。这些 G 蛋白质对腺苷酸环化酶起开关作用（Lefkowitz，1995）。在静息状态，鸟苷二磷酸（guanosine diphosphate，GDP）紧密结合于α-亚单位于关闭的位置。β-肾上腺素能第一信使到达其受体，通过用 GTP 置换 GDP，激活这个信号系统。G_s 的兴奋性α亚单位（α_s）现在和 GTP 结合，随后又从其他两个亚单位分离，以促进腺苷酸环化酶的活性和形成 cAMP（图 7-7）。整个的 GTP 复合物也包括β和γ亚单位，它们之间形成结构性及功能性结合。α_s

亚单位也可直接激活钙通道。在这些效应之间，有可能既解释儿茶酚胺对收缩性细胞的正性收缩能效应（positive inotropic effect）又可解释其松弛能效应（lusitropic effect）（图 7-8）。

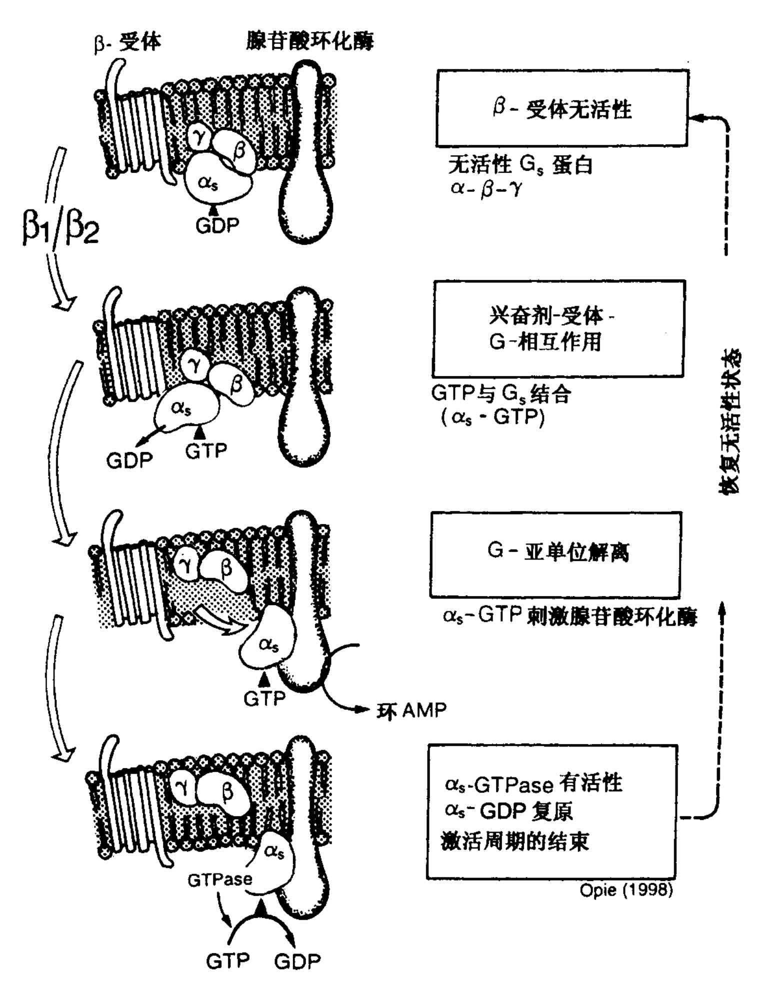


图 7-7　G 蛋白循环。图示被 β-肾上腺素受体激活时，G 蛋白的循环。当没有配体（ligand）时（受体未被占据），G 蛋白含有三个协同的亚单位，α，β 和 γ。后两个亚单位是一个功能性亚单位。α 亚单位或刺激（α_s）或抑制（α_i），这是各自与 G 蛋白 G_s 或 G_i 相对应的效应器。当 β-兴奋剂占据其受体位点时，α_s 与 GTP 结合而被激活，随后 α_s-GTP和腺苷环化酶相互作用，腺苷酸环化酶产生cAMP。α_i亚单位固有的GTPase活性把 GTP 裂解为 GDP，并重新形成起始的静息（没有配体的）状态。

与此相反，第二个 GTP-结合蛋白质 G_i 和腺苷酸环化酶的抑制有关。在胆碱能性信号时，毒蕈碱受体被刺激，GTP 结合于抑制性 α 亚单位 α_i。后者随后从 G-蛋白质复合物的其他两个成分解离下来，这两个成分就是 β-γ 亚单位。这个 β-单位似起以下的重要作用（图 7-9）。通过刺激 GTP 酶，它们使活性 α_s 亚单位（α_s-GTP）裂解，所以对 α-兴奋剂发生反应的腺苷酸环化酶的活性减少（图 7-7）。此外，α_i 亚单位还激活钾通道（Kim et al.，1989）。这是通过一个未知途径完成的。这后一个反应对于胆碱能刺激时

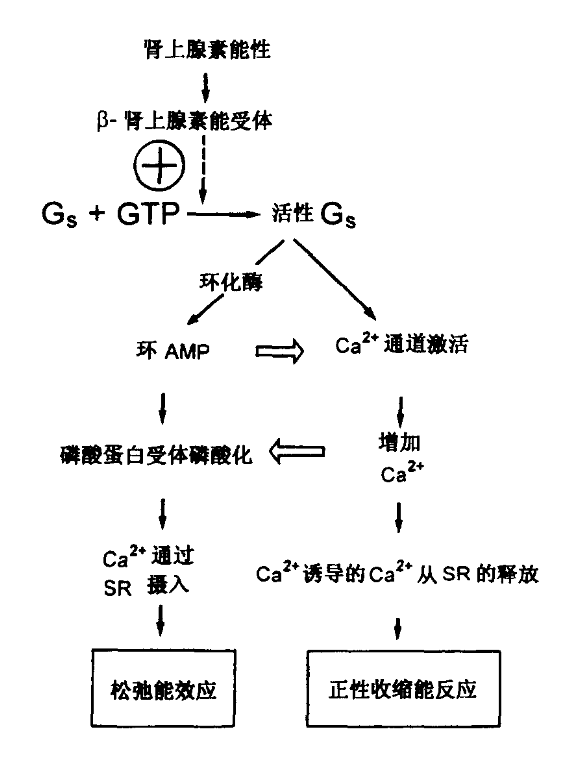


图 7-8　β-肾上腺素能信号系统及 G_s 蛋白质的作用。最终结果是有一个钙依赖性效应，增加收缩活性（正性收缩能效应）和磷酸蛋白受体依赖性松弛速率的增加（松弛能效应）。关于收缩能效应和松弛效应的详情见图 7-16。

心搏率的减低也有关系。

有两个最近发现的新的 G 蛋白，一个名为 G_h，另一个名为 G_g，把心肌 α-肾上腺素能性受体和膜上的酶，磷脂酶-C（phosphlipase-C）联系起来（Hwang et al.，1996）。目前尚不清楚，是哪一个 G 蛋白起作用，和什么时候起作用（Graham et al.，1996）。

其他 G 蛋白质帮助形成离子通道闸门。例如，β-肾上腺素能刺激可增加钙通道的活性，这并不依靠形成 cAMP，可能是通过一个 G 蛋白对这个通道的直接刺激。

目前对 G 蛋白类在心血管反应和在疾病状态中的反应问题正在加紧进行研究。例如，在扩张了的收缩不良的衰退心脏，可见 Gi 的增加和 G_h 的减少（Hwang et al.，1996）。这些变化的机制和意义尚未完全阐明（详情参考第 16 章）。

第二和第三信使的概念

一般的假说认为，在激活的腺苷酸环化酶影响下，从 ATP 形成的 cAMP（图7-10）是儿茶酚胺 β-肾上腺素能性刺激的第二信使，这个认识已经得到了广泛的认同。一个进一步的概念认为钙是 β-刺激的第三信使，这是由几种中间反应所引起的（图7-11）。另一个环化核苷酸，cGMP 是心肌迷走性活性某些方面的第二信使。在血管平滑肌细胞，cGMP 是氧化氮信号系统的第二信使。

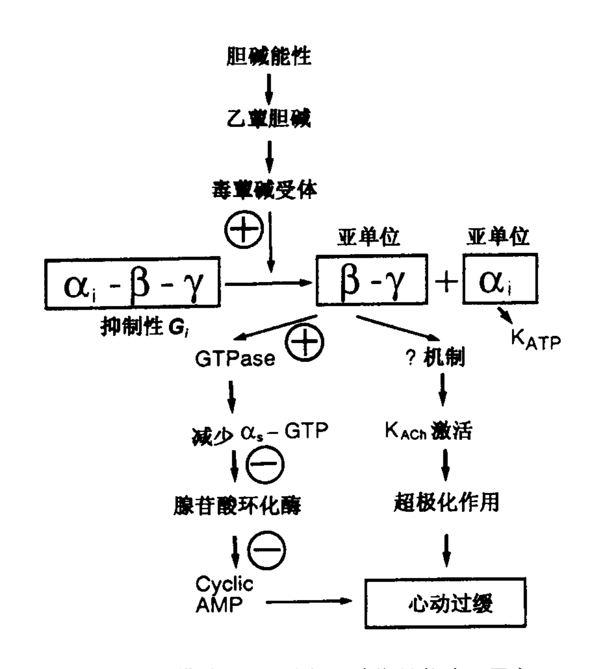


图 7-9 胆碱能信号系统。心脏的胆碱能刺激时 G 蛋白（α_1-β-γ）在抑制效应中的作用。对于毒蕈碱（M_2）受体被乙酰胆碱占据发生反应，GTP 结合于抑制性 α 亚单位（α_i），后者从复合性 G 蛋白其他部分（β-γ）解离下来。这个 β-γ 单元至少有两种功能：（1）刺激 GTPase，裂解 GTP，从而减低腺苷酸环化酶活性；和（2）帮助打开乙酰碱依赖性钾通道。此外，α_i-GTP 也可打开 ATP 依赖性钾通道。

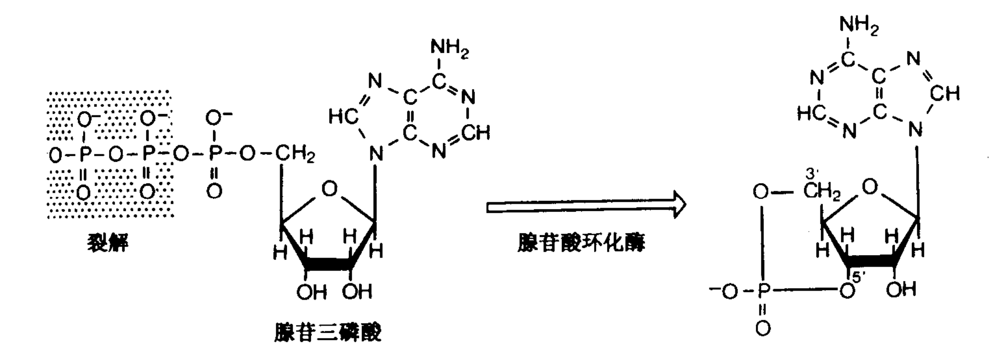


图 7-10 环 AMP（cAMP）。β-肾上腺素刺激的第二信使是由激活的腺苷酸环化酶从 ATP 形成的。

所有这些信使化学物质在心肌细胞中的浓度都很低，cAMP 约为 10^{-10} mol/L，cGMP 约为 10^{-11} mol/L。胞质溶胶中真正的浓度可能稍高，因为细胞中 80% 是水。cAMP 作为第二信使的概念的一个基本特征是，在通过腺苷酸环化酶形成 cAMP 和通过另一个酶即磷酸二酯酶去除的 cAMP 之间，有一个恒定的动态平衡，由于这个平衡的结果，使得作为第二信使的 cAMP 有很快的转换率。一般讲来，组织中 cAMP 含量的变化和儿茶酚胺对心脏收缩活性的刺激作用有关系（表 7-2 和 7-3）。

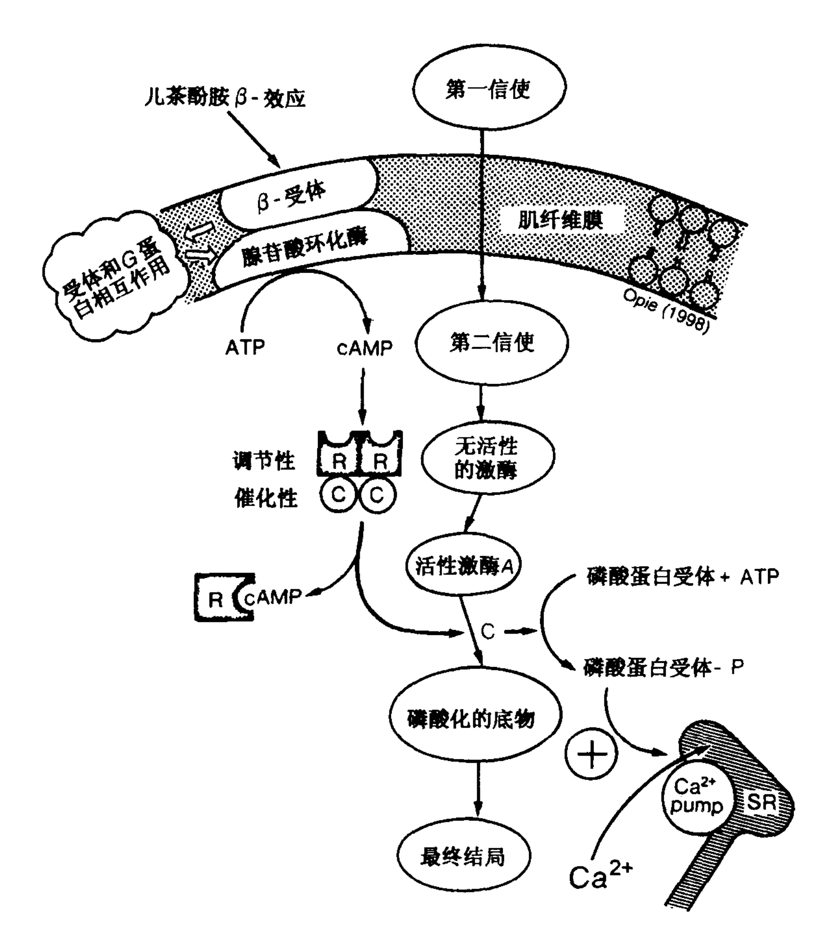


图 7-11 β-肾上腺素能信使系统。在第一信使和最终结局之间有一个复杂的反应顺序。儿茶酚胺刺激腺苷酸环化酶最终促进肌质网（SR）对钙的摄入。同样的原则也适用于其他反应结果。R：调节性的；C：蛋白激酶 C 催化性亚单位。

表 7-2 cAMP 细胞内水平增高对心脏的作用

作用的靶	效　应
窦结	加速的释放
AV 结	加速的传导
浦肯野纤维	加速的传导
正常动作电位	增加慢通道活性（增加 Ca^{2+}）
阻滞的动作电位	触发慢反应
肌钙蛋白 I（troponin I）	使 ATPase 对 Ca^{2+} 的敏感性降低
肌质网	增加钙泵活性，使磷酸蛋白受体磷酸化
肌纤维膜	使 L-通道磷酸化，钙摄入的增加
糖原	合成激酶（synthase kinase）被刺激，形成糖原合成酶 b；糖原合成减少。磷酸化激酶被激活，增加磷酸化酶 b 向 a 的转化；增加糖原分解作用
脂酶类	提供能量刺激脂肪作用

表 7-3 改变心肌 cAMP 水平和心脏收缩活性的药理活性药物

药　　物	机　　制	对环腺苷酸的作用	对收缩活性的作用
肾上腺素/去甲肾上腺素	通过β-受体刺激腺苷酸环化酶	↑cAMP	↑
胰高血糖素/组织胺	通过非β-刺激腺苷酸环化酶	↑cAMP	↑
毛喉素 (forskolin)	直接刺激腺苷酸环化酶	↑cAMP	↑
β-肾上腺素能阻滞剂	对于刺激β-受体的儿茶酚胺有拮抗作用	↓cAMP	↓
腺苷	抑制腺苷酸环化酶	↓cAMP	↓

cAMP 空间分隔现象　cAMP 分布的空间分隔现象（cAMP compartmentation）对于肾上腺能性刺激的反应比组织中 cAMP 总水平的改变更为重要。当儿茶酚胺和玻璃珠发生共价结合时，可限制儿茶酚胺与细胞表面接触的量。此时仍可引起乳头肌最大的收缩，而组织中的 cAMP 量并未发生明显变化（Venter et al，1975）。这例子可以根据空闭受体概念（spare receptor concept）说明，β-兴奋剂只需要刺激很少百分比的受体，就可以起作用。其次，在任何给定的 cAMP 浓度水平，正是 cAMP 引起的各种蛋白激酶（protein kinase）发生刺激的程度，才是最重要的因素。从理论上讲，特异性蛋白激酶对空间内局部 cAMP 的少量变化发生反应，就可以发生激酶的活性变化（图 7-11）。反之，某些药剂，如：毛喉素（forskolin）可刺激腺苷酸环化酶，可以大大增加心肌细胞的 cAMP 水平，却不能引起相应的收缩能状态（inotropic state）。这类明显的例外现象，即 cAMP 增加的程度和预期的效果之间的不一致的现象，说明在心脏中 cAMP 的分布大概会表现为空间分隔现象，只有某一特异性空间分隔，能够受到刺激时，才能增加收缩活性（Hohl and Li，1991）。

血管平滑肌中的 cAMP　虽然 cAMP 增加心脏的收缩活性，但在血管平滑肌中引起松弛（见第九章）。所以，β-肾上腺素能性刺激既可增加心肌收缩，又引起血管扩张（见图 2-5）。

刺激形成 cAMP 的其他药物

胰高血糖素（glucagon）　在正常情况下，当血糖低下时，胰腺产生胰高血糖素。在肝细胞中它刺激产生 cAMP，以裂解肝糖原，恢复血糖。在心脏，它的受体通过 G_s 和腺苷酸环化酶相偶联，以形成 cAMP。从而，胰高血糖素增加心搏率和收缩活性。这个刺激效应绕过了 β-受体（图 7-12），胰高血糖素可用于 β-阻滞剂超计量的治疗。

甲状腺素（thyroid hormone）　甲状腺素也可以不依赖 β-肾上腺素能性受体而激活腺苷酸环化酶。结合于膜上的甲状腺素受体决不是惟一的能解释甲状腺素效应的受体。在甲状腺素对心脏的作用中，形成 cAMP 并不是惟一的甚至也不是主要的作用。甲状腺素的主要作用部位大概是三碘甲腺原氨酸（triiodothyronine）的核内受体，在甲状腺激素存在下，它可刺激形成多种信使 RNA（mRNA）的复合物。

腺苷（adenosine）　ATP 裂解形成腺苷，例如在缺氧时，它和 G_i 偶联，抑制收缩和心搏率。此外，腺苷也可以打开钾通道，引起超极化作用，因此直接抑制钙的进

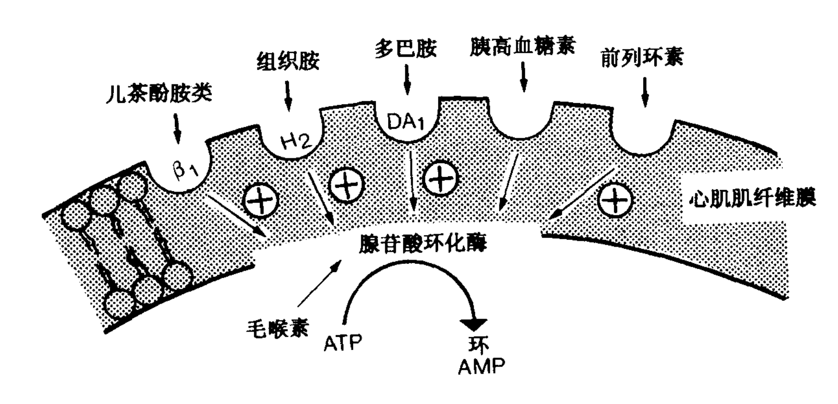


图 7-12 和 cAMP 相连的其他受体。除 β-肾上腺素能受体以外，还有一些其他受体和腺苷酸环化酶偶联，从而促进 cAMP 的形成。

入。

前列环素（prostacyclin，PGI_2） 这是从血管内皮细胞释放的血管扩张性前列腺素（prostaglandin）。前列环素通过 G_s 和腺苷酸环化酶偶联，促进形成 cAMP。虽然其血管松弛作用被认为具有生理学意义，然而它对收缩和心搏率正性影响则更多的是一种实验室现象。

与降钙素基因有关的多肽（calcitonin gene-related peptide，CGRP） 这是一种血管活性神经递质（vasoactive neurotransmitter），见于神经系统，血管和心脏。它通过其受体与 G_s 偶联，激活腺苷酸环化酶，形成 cAMP，后者是血管扩张性的。在实验室中它也刺激心房的收缩活性，但不刺激心室。这个多肽的生理功能现在仍不清楚。

毛喉素（forskolin） 它直接刺激心肌腺苷酸环化酶。毛喉素是从 Coleus forskohlii 根部分离出来的一种双萜（diterpene）。甚至低浓度的毛喉素即可增加形成 cAMP，并刺激收缩活性。为了解释为什么毛喉素有时确实可引起 cAMP 的增加，但并不出现预期的终末器官（end-organ）效果，现在认为，受到毛喉素刺激的是形成了空间分隔中的 cAMP（Worthington and Opie，1992）。

多巴胺（dopamine） 是自然儿茶酚胺神经介质，也应用于药理学。它可刺激前触突和后触突多巴胺受体（pre-and postsynaptic dopamine receptors）引起血管舒张和增加收缩活性。

磷酸二酯酶抑制因子（phosphodiesterase inhibitors） 这是一类通过防止 cAMP 降解而增加其浓度的药物，其总效应相当于 β-刺激性效应：增加收缩活性，增加松弛的速率和增加心搏率。

cAMP 影响的细胞器

小结 cAMP 本身并不能改变作为第三信使的胞质溶胶中钙的水平。有一个中间步骤是激活一个酶（激酶：kinase），把一个磷酸基从 ATP 移给一个特异性靶蛋白，后者即被认为受到磷酸化了（图 7-13）。所以，收缩和松弛都由于钙通道肌纤维膜蛋白、肌质网磷酸受体蛋白（phosphorylation）和肌钙蛋白-I（troponin-I）的磷酸化而被促进。

在这些效应中，关于对肌纤维膜钙通道的作用，还有对肌质网上磷酸受体蛋白的作用已经详细讨论过。肌钙蛋白-I抑制性亚单位的磷酸化可降低收缩系统对钙的敏感性，并促进横桥（crossbridge）分开的速率（Strange et al., 1994），因而促进心脏松弛。

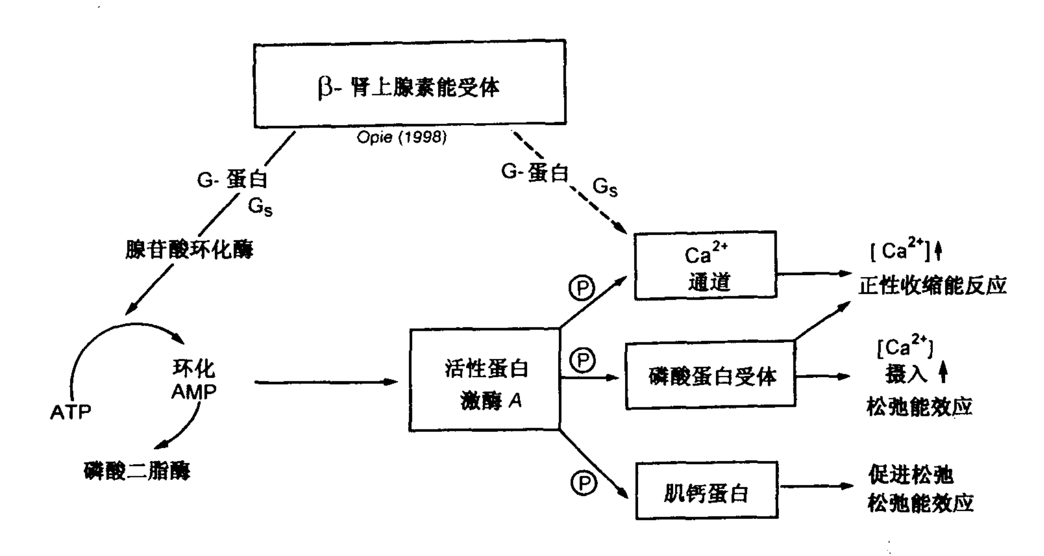


图7-13 蛋白激酶A的作用。β-兴奋剂儿茶酚胺的主要细胞内效应是形成cAMP，增加cAMP依赖性蛋白激酶A的活性。后者使各种与收缩有关的蛋白质发生磷酸化作用。SR：肌质网。关于收缩能效应和松弛能性效应，见图7-8。

蛋白激酶类：信号系统的下一步

在亚细胞水平，cAMP绝大部分效应最终是由蛋白激酶介导的，它们可以使各种重要的蛋白质和酶类发生磷酸化。每一个蛋白激酶含有两个亚单位，即调节性（R）和催化性（C）亚单位。与cAMP和蛋白激酶发生反应时，它和R亚单位结合释放C亚单位（图7-11）。无活性的激酶含有R和C亚单位，这样就被cAMP裂解，形成有活性的激酶（C）形式。

$$(R_2 + C_2) + 2cAMP \rightarrow 2RcAMP + 2C$$

活性蛋白激酶和无活性激酶的比例名曰蛋白激酶活性比（protein kinase activity ratio）。活性比的增加与细胞内cAMP的增加直接相关，而cAMP细胞内水平的增加是被各种增加cAMP的药物刺激而形成的，例如肾上腺素（epinephrine），胰高血糖素（glucagon）和磷酸二酯酶的抑制。被激活的激酶又作为触发剂（trigger）引起一系列生理效应，因为它可以启动或关闭几种不同的酶类，而这些酶对钙离子运动的调节以及糖原和脂类的裂解有关系。至少有八种磷酸化反应是由活性形式的cAMP依赖性蛋白酶所介导的。磷酸化作用是指把一个磷酸基提供给相关的酶，所以，磷酸化作用就成为最基本的代谢开关，其功能似一组串联反应，使信号极度放大。

在分子水平上，cAMP依赖性蛋白激酶的基本作用是催化ATP终端的磷酸基转移

到蛋白质底物的丝氨酸和苏氨酸残基上，使该蛋白质的性状发生修饰。这随后进一步引起关键性反应。

蛋白激酶 A（protein kinase A） 此酶被 cAMP 激活，具有很多不同的细胞内底物（substratates），在不同的细胞内此酶有两种形式，具有不同的但相似的调节亚单位。名曰蛋白激酶 Ⅱ 的这种酶主要见于心肌细胞。目前的工作的目的在于测定在心肌细胞内对于一个给定的 cAMP 发生反应时各种蛋白质发生磷酸化的顺序，因为这个等级顺序可决定最终的生理学反应的顺序。

蛋白激酶 C（protein kinase C） 此酶比其他蛋白激酶更为重要。人们认为它起的重要作用在于传递和磷酸脂酶 C 以及磷脂酰肌醇系统（phosphatidyl inositol system）相联系的几种兴奋剂的效应（图 7-14）。一个例子是 α-肾上腺素能刺激血管细胞，这可以使小动脉收缩活性增加。这个激酶在心肌中有几种同工型（isoform），可能对预先调节（preconditioning）起重要作用（见第 19 章）。

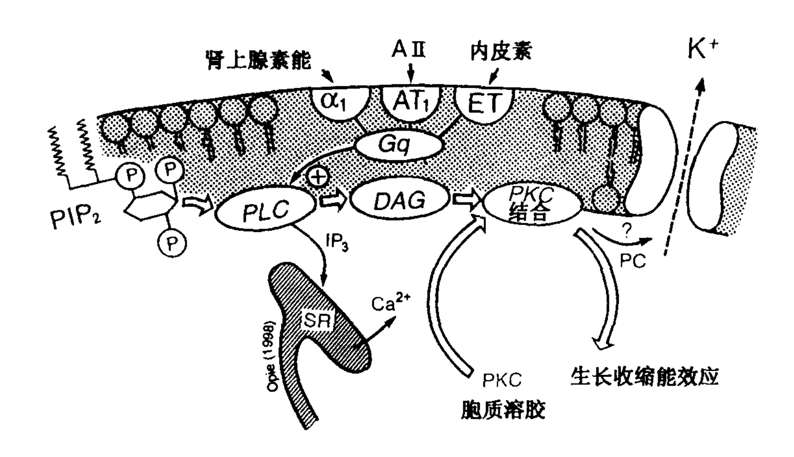


图 7-14 与 PKC 连接的受体。例如，α_1-兴奋剂信号系统通过 G 蛋白与磷脂酶 C（phospholipase C，PLC）相偶联，后者把磷脂酰肌醇（phosphatidylinositol，PIP_2）裂解为 1，2-二酰甘油（1，2-diacylglycerol，DAG）和肌醇三磷酸（inositol triphosphate，IP_3）。DAG 使 PKC 从胞质溶胶转位于肌纤维膜，以激活 PKC。除 PKC 以外的信号尚不清楚。它可能使离子通道磷酸化，并和生长的调控有关系。IP_3 从肌质网释放钙，在血管平滑肌中启动收缩。其他血管收缩因子，如血管紧张肽Ⅱ（angiotensin Ⅱ）和内皮素通过同样的信号系统发挥作用。在心肌有一个互补性松弛能效应系统，通过 α_1-受体，刺激 IP_3 的形成，引起较小的收缩效应。

如果各种重要细胞内蛋白质被激酶引起的磷酸化作用在调节心脏细胞功能方面如此重要，那么磷蛋白磷酸酶类（phosphoprotein phosphatase enzymes）催化磷酸化的蛋白质的裂解，在调节中也同样是重要的。例如，在血管平滑肌，一个特异性磷酸酶对肌球蛋白 P 轻链的去磷酸化（dephosphorylate）作用可减少肌动蛋白和肌动蛋白的反应并引起血管松弛。

生理性 β-肾上腺素能效应

上面已经描述的分子信号的传递顺序引发的某些反应在全心脏中也可以进行追踪，例如，β_1-肾上腺素能刺激引发组织 cAMP 增加，随后活性激酶 A 增加，再后就是收缩性的增加，这全部顺序所需时间约为 15 s（图 7-15）。β_1-肾上腺素能刺激对心脏的全部效应包括正性收缩能效应（positive inotropic effect）及变传导效应（dromotropic effect）。现在介绍每一种效应的情况。

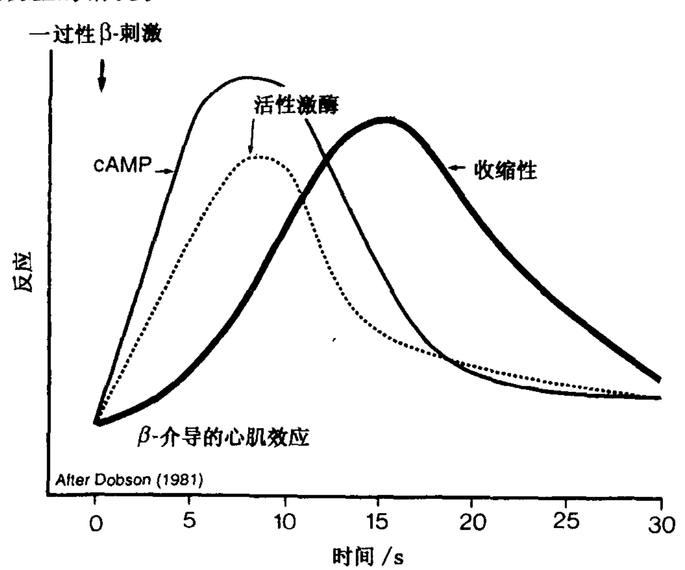


图 7-15　β-肾上腺素能介导的心肌效应。 在 0 时大量注射肾上腺素刺激心脏以后，在蛋白激酶被活化之前，cAMP 增加。随后收缩性指数（index of contractility）(dP/dt) 增加。只有在这以后，才出现代谢反应（磷酸化酶裂解糖原）。根据 Dobson。来源于：Delius W, Gerlach E, Grobecker H, KublerW (eds) . Catecholamines and the Heart . Berlin ; Springer - Verlag , 1981 ; 128～141。

1．正性收缩能效应（positive isotropic effect）　当 β_1-肾上腺素能刺激引起收缩速率增加并产生力量时，这被描述为诱导了一个正性收缩能反应，又名为收缩性能（contractility）的增加。这些名词的定义在第 13 章叙述。现在介绍儿茶酚胺引起收缩能性效应的反应顺序（图 7-16）。

儿茶酚胺刺激→β 受体→分子变化→G_s 结合于 GTP→腺苷酸环化酶的催化亚单位→从 ATP 形成 cAMP→蛋白激酶激活→肌纤维膜的一个蛋白发生磷酸化→钙通过细胞膜的摄入增加→钙诱导的钙释放作用→细胞内自由钙离子浓度增加→肌球蛋白 ATPase 对 ATP 的裂解增加，以促进收缩力增加的速率，并通过钙和肌钙蛋白 C（troponin C）的相互作用增加肌动蛋白和肌球蛋白的去抑制作用，导致总的收缩力的增加。

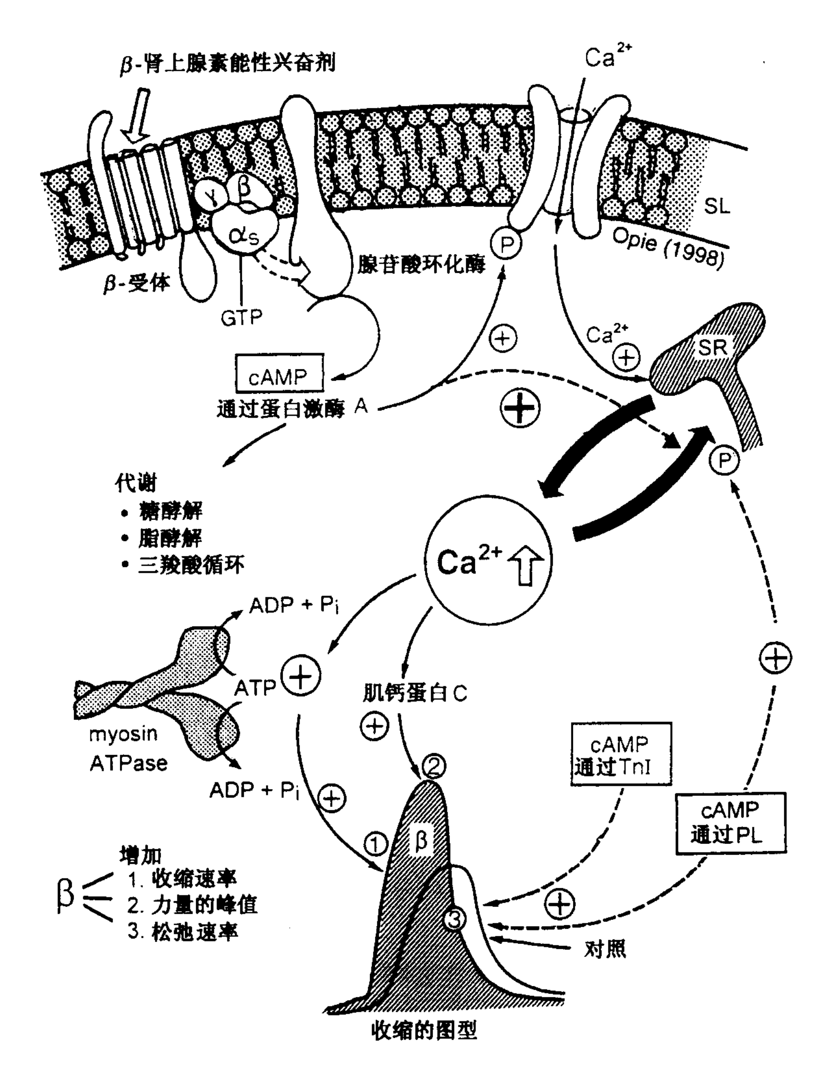


图 7-16 β-肾上腺素能信号系统。此系统导致心收缩速率增加，收缩力的峰值增加和松弛速率的增加。SL：肌纤维膜，SR：肌质网。

儿茶酚胺诱导的收缩能反应有一个有趣的特点是它完成得很快，在几分钟内即可完成，甚至仍然保持着儿茶酚胺的刺激。发生收缩能反应的这种关闭现象（turn-off of the inotropic response）的一个原因是组织 cAMP 的增加在反应起始时比后来要高得多。当 cAMP 在心肌细胞中增加时，增强的胞质溶胶中钙浓度激活钙调蛋白（calmodulin），后者又增强磷酸二酯酶的活性，从而增强了 cAMP 裂解速率。此外，β-肾上腺素能性受体的强烈刺激导致 β-ARK 的激活和下调作用（Ungerer et al.，1996）（图 7-6）。

2．松弛能效应（relaxaut or lusitropic effect） Katz（1987）把此效应命名为松弛能反应（lusitropic response，希腊文：*lusi*，松弛），可以在亚分子水平进行解释，它是通过以下反应完成的：①cAMP 使磷酸蛋白受体发生磷酸化引起胞质网钙泵活性增加，和②由于 cAMP 诱导的钙通道的磷酸化，引起内部钙增加，增加的钙也可促进磷酸蛋白受体的磷酸化作用（图 6-4）。此外，蛋白激酶 A 也可以使肌钙蛋白-I（troponin I）

磷酸化，增加肌横桥（cross bridge）的脱离和松弛（Strang et al.，1994）。

3. 变时效应（chronotropic effect） 在儿茶酚胺刺激时心搏率也增加。这是正性变时效应（positive chronotropic effect，希腊文：*chrono*，时间），是由于刺激起搏器的结果（见图 5-5）。

4. 变传导效应（dromotropic effect） β_1 刺激不但引起正性收缩能效应和变时效应，而且脉冲向下经房室结，His 束和浦肯野纤维的传导也加快。这就是正性变传导效应（positive dromotropic effect，希腊文：*dromo*，跑）。通过房室结的传导速度加快了，这大概是刺激房室结细胞中的慢速钙通道（slow calcium channel）的结果。在临床上，其结果是在心电图上显示为 RR 间期的缩短（见第 5 章）。

β_2-肾上腺素能效应

关于这类受体是否和 β_1-受体一样也是和腺苷酸环化酶-cAMP-蛋白激酶 A 信号系统相联系的问题总是意见仍有争议。例如，在犬心肌细胞，尽管胞质溶胶中钙增加，而不见 cAMP 总水平的增加时，仍可见 β_2-正性收缩能反应（Altschuld et al.，1995）。有假说认为，这个受体可能通过一个 G 蛋白和钙通道发生直接联系。

α-肾上腺素能受体

α-肾上腺素能受体在心肌，特别在血管平滑肌中，有助于介导钙的流入。一般讲来，对心肌的效应并不突出，而对小血管的效应则是重要的（表 7-4）。在药理学上，一

表 7-4 α-和 β-肾上腺素能受体的刺激对心血管作用的比较

	α 介导的	β 介导的
电生理效应	±	+ + 传导 起搏器 心搏率
心肌力学（myocardial mechanics）	±	+ + 收缩活性 搏出量（stroke volume） 心输出量（cardiac output）
心肌代谢	± 糖酵解	+ + O_2 摄入 ATP
冠状动脉	+ + 收缩	+ 直接扩张 + + + 间接扩张（代谢性）
周缘小动脉	+ + + 收缩 SVR BP	+ 扩张

SVR：全身性血管阻力；BP：血压（blood pressure）。

个 α-肾上腺素能受体介导的反应，其效应和脱羟肾上腺素（phenylephrine）这个药物的效应相似。在儿茶酚胺中，α-兴奋剂的效价（α-agonist potencies）为去甲肾上腺素＞肾上腺素＞异丙醛肾上腺素（Ahlquist，1948）。在生理学上，正是从神经末梢释放的去甲肾上腺素，才是血管 α-肾上腺素能活性的主要刺激物。拮抗性状是由 α-阻断剂（α-blocking agent），例如酚妥拉明（phentolamine）在低浓度所介导的。对 α-肾上腺素能受体进行分类比较复杂。最基本的分类是分为触突后 α_1-肾上腺素能受体（postsynaptic α_1-adrenergic receptors）（受 prazosin 的抑制）和触突前 α_2-肾上腺素能受体（presynaptic α_2-adrenergic receptors）（受有享宾碱 yohimbine 的抑制）。在心脏，当触突后 α_1-受体受到刺激时，通常通过胞质溶胶钙增加，引起中度收缩能效应。虽然有几种 α_1-肾上腺素能受体的亚型存在，但对于它们的鉴别仍不完善（Graham et al.，1996）。

α_1-受体通过 G 蛋白的偶联作用　当一个兴奋剂占据了 α_1-受体的位置时，G 蛋白家族的 Gh 就把受体偶联到肌纤维膜酶系统，磷酸脂酶 C 上（Hwang et al.，1996）。其中的确切步骤并不像 β-受体偶联到腺苷酸环化酶那样的清楚（Deckmyn et al.，1993）。另一个 G 蛋白，G_q 可能也联在 α_1-受体上（Graham et al.，1996）。

磷脂酰肌醇系统（phosphatidyl inositol system）　磷脂酶 C 被 G 蛋白激活后，磷脂酰肌醇化合物即裂解为两个成分：肌醇三磷酸（inositol trisphosphate）（IP_3）和 1，2-二酰甘油（1，2-diacylgyxonol），而磷脂酰肌醇是膜的磷酸类脂（含磷酸基的类脂化合物）系统的一部分（图 7-14）。IP_3 是这个系统的第二信使，刺激钙从肌质网释放。这可解释，为什么 α-受体的刺激可引起血管平滑肌收缩，而不需要钙从外部进入。Berridge 提出肌醇磷酸（inositol phosphate）对胞质溶胶中钙震荡（oscillation of cytosolic calcium）的调节作用。虽然 IP_3 到达肌质网释放钙，但 1，2-二酰甘油仍停留在细胞膜，是高度嗜碱性的（lipophilic）。它刺激另一个蛋白激酶，蛋白激酶 C，使之进入活性状态，这是通过促进其从胞质溶胶转位于肌纤维膜上来完成。

实验用药物，佛波脂类（phorbol esters），可直接刺激蛋白激酶 C，从而可模拟 α_1-肾上腺素能受体刺激的某些效应。在心肌中，佛波脂的刺激可增加收缩力。

α_1-刺激的正性促收缩能反应　当收缩的主要调节是通过 β-肾上腺素能系统时，α_1 刺激的正性促收缩能效应，在正常心肌中并不是主要的。此外，伴随 IP_3 的形成，还有一个小的正性促收缩能效应（Otani et al.，1988）。在严重心力衰竭时，当 β-肾上腺素受体系统发生脱敏和下调作用时，α-肾上腺素能系统可能发挥其作为支持性收缩能机制的作用。然而，它的偶联系统也是降了级的（downgraded）（Hwang et al.，1996）。

其他肌醇磷酸类　除了 IP_3 以外，在对 α-肾上腺素能刺激发生反应时，至少可形成两种化合物，IP_3 和 IP_5。这些化合物都可能是信使分子，但其功能尚不清楚，目前对骨骼肌的一个假设认为，IP_3 可以增加钙跨越肌纤维膜的进入。这样的钙，随后可以和 IP_3 一起，使钙从肌质网释放。

偶联于磷脂酶 C 的非 α-肾上腺素能受体　有一些其他受体和磷脂酶 C 偶联。心肌和血管平滑肌的血管紧张肽Ⅱ受体和磷脂酶 C 系统偶联（Allen et al.，1988）。蛋白激酶 C 的形成，可能解释血管紧张肽Ⅱ的生长刺激特性。在血管，血管紧张肽Ⅱ有很强的血管收缩作用，通过作用于 IP_3，从肌质网释放钙。最近鉴定的，来自内皮的血管收缩性肽，内皮素（endothelin，或内皮缩血管肽），也可在心脏和血管平滑肌中与磷脂

酶 C 系统偶联。内毒素可促进心房利尿钠肽（natriuretic peptide）的释放（见图16-12）。

磷脂酶 C 的负性促收缩能效应 意想不到的是，一些对心肌收缩发生抑制的效应，是由于兴奋剂与磷脂酶 C 的偶联而被发现的。例如，在高水平的内部钙情况下，α_1-刺激可发生负性的，而不是正性的促收缩能效应（Capogrossi et al.，1991）。在某些动物，而不是人类，血管紧张肽Ⅱ也具有负性的，而不是正性的促收缩能效应。这种负性效应的机制尚未完全了解。

胆碱能受体和副交感迷走性效应

现在从肾上腺素能系统及其信使转而介绍副交感系统。在这个系统中仍然有细胞外第一信使（乙酰胆碱），一个受体系统（毒蕈碱受体）和一个细胞内信号系统（G 蛋白系统）。胆碱能受体有两类，即在自主神经节上的烟碱性受体（nicotinic receptor）和在效应组织上的毒蕈碱受体（muscarinic receptor）。正是心肌的毒蕈碱受体（M_2）和迷走神经末梢的特异性活性有关，其特点是产生负性的收缩能效应和被阿托品（atropine）所抑制。根据定义，烟碱性受体对烟碱发生反应，可被神经节阻滞药物，如己烷双胺（hexamethonium）所抑制。对烟碱性神经节受体部位和组织毒蕈碱受体部位的这种区分是普遍正确的，虽然在神经末梢也可见一些烟碱性受体。

副交感迷走性刺激对心脏的主要效应已经介绍过，包括心动过缓和中度负性收缩能效应。毒蕈碱性胆碱能受体的主要功能是对交感性兴奋效应的抑制性调变作用（inhibitory modulation）（又名加重的拮抗作用，accentuated antagonism）。这是通过减低 β-肾上腺素能刺激形成的 cAMP 而达到的（图 7-17 和 7-18）。这个理论认为，毒蕈碱性刺激抑制由于 β-受体受刺激而发生的 G_s 的激活作用。

更为详细地说，刺激毒蕈碱受体引起 GTP 的裂解（水解），其结果是 GTP 的和 G_S 的亚单位 α_s 不能结合。G 蛋白的 β-γ 成分从其他部分（α_i）解离，以刺激 GTPase，并从而间接地减少 cAMP 的形成（图 7-9）。这样，对某一给定程度的 β-肾上腺素刺激发生反应，而引起的腺苷酸环化酶的激活程度就降低了。读者应注意 α_1-肾上腺能受体和 G

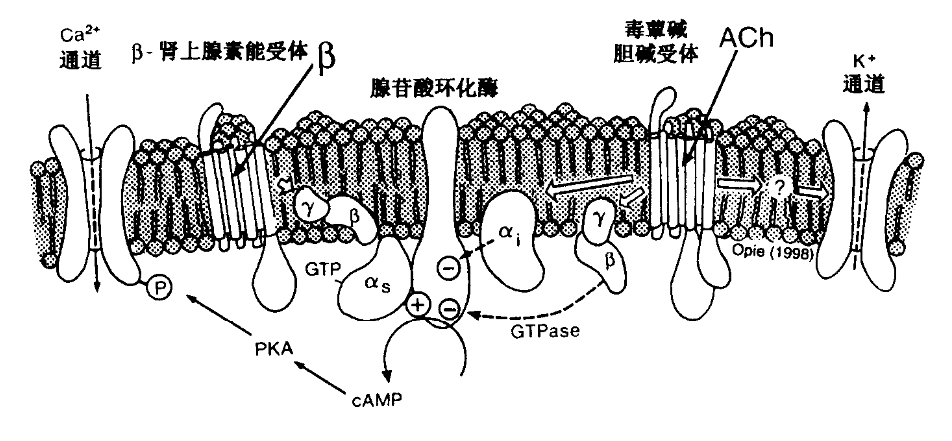


图 7-17 胆碱能受体和β-肾上腺素能受体的相互作用。G 蛋白三个有关的成分为 α 亚单位（α_s，兴奋性；α_i，抑制性）和 β-γ 单元。ACh：乙酰胆碱。参看图 7-8 和图 7-9。

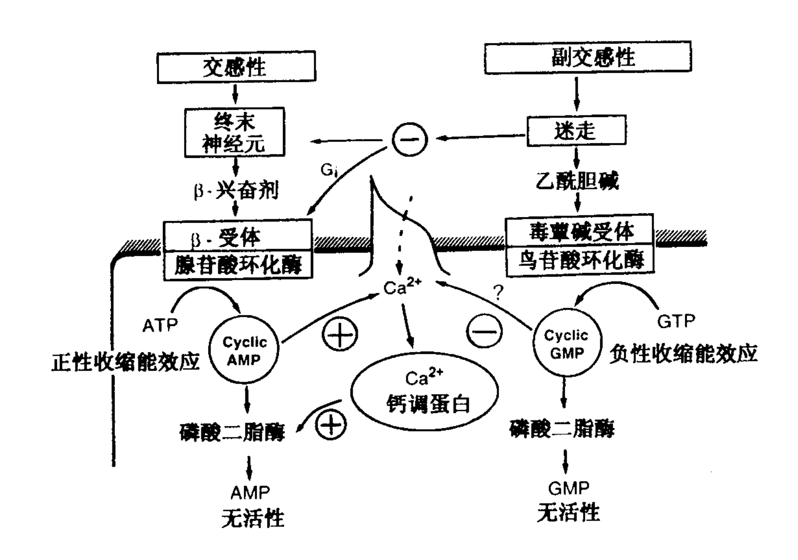


图 7-18 副交感和交感系统的相互作用。在细胞水平上涉及到两种作用相反的环核苷酸（cyclic nucleotide）：cAMP 和 cGMP。迷走性刺激的许多效应都可用对于形成 cAMP 的抑制作用得到很好的解释，包括对 M_2 受体刺激发生反应而形成的抑制性 G 蛋白 G_i。

蛋白的抑制性 α 成分 α_i之间的区别。

结组织（nodal tissue） 打开 G 依赖性钾通道可抑制自发性去极化的速率并使窦结变缓（见图 4-9)。此外，氧化氮信使系统也可通过形成抑制性 GMP 而发挥作用（见下节）。

心肌 心室比心房对毒蕈碱兴奋剂的反应要微弱得多，尽管它们的受体密度都是相同的（Lindemann and Watanabe, 1995)，所以这里必定有受体后的区别，大概是 G-蛋白偶联的程度不同。而且，迷走性刺激也有负性收缩能效应，这在存在着前 β-肾上腺素能刺激（Prior β-adrenergic stimulation）时最易观察（Lindemann and Watanabe, 1995)。这三部分机制是：(1) 心搏减慢作用（负性 Treppe 效应，见第 12 章）；(2) cAMP 形成的抑制作用和（3）由于鸟苷酸环化酶（guanyl 或 guanylyl cyclase）活性而形成的 cGMP 引起的直接负性收缩能效应（图 7-18)。根据后一种理论，cGMP 对于迷走性兴奋起第二信使的作用，这恰和 cAMP 是 β-肾上腺素刺激的第二信使是一样的。

鸟苷酸环化酶、cGMP 和氧化氮

胆碱能受体的刺激除抑制 cAMP 的形成以外，有充分的见证说明，它还可以和酶复合物鸟苷酸环化酶相联系，恰似 β-肾上腺素刺激和腺苷酸环化酶的联系一样。一般讲来，鸟苷酸环化酶产生的 cGMP 和 cAMP 对心肌具有相反的作用。例如，cAMP 可使钙通道打开，而 cGMP 却而使之发生抑制（Tohse and Sperelakis, 1991)，cGMP 激活一个 cGMP 依赖性激酶，而诱导抑制性磷酸化作用。

在胆碱能刺激中氧化氮信号的传导。在血管平滑肌细胞，氧化氮是血管内皮细胞释放的，鸟苷酸环化酶对氧化氮的刺激发生反应，形成血管舒张性 cGMP。后者使胞质溶

胶钙质减少，这是一种血管舒张性信号（见第 9 章）。

窦结　M_2受体的胆碱能刺激可导致形成氧化氮，后者又促进 cGMP 的形成 (Han et al, 1995)。cGMP 刺激磷酸二酯酶的活性，裂解 cAMP，从而缓解对窦结的肾上腺素能效应。其结果是窦结中钙电源的减少，其"爆发"速率也将消失。所以，胆碱能兴奋可减低由肾上腺素能介导的心动过速。

心肌　cGMP 可刺激蛋白激酶 G，以减少心搏率并具有负性收缩能效应 (Johmauu et al, 1991)。在心肌细胞中，这种形成 cGMP 的作用，可由于对胆碱能兴奋发生反应或由于氧化氮途径的活性所引起（图 7-19）。这两种机制并不互相排斥。胆碱能刺激诱导心肌（构成性的，Constitutive）氧化氮合成酶以增加氧化氮（Kelly et al., 1996)。心肌氧化氮系统是否具有生理作用的问题，仍然有争论。

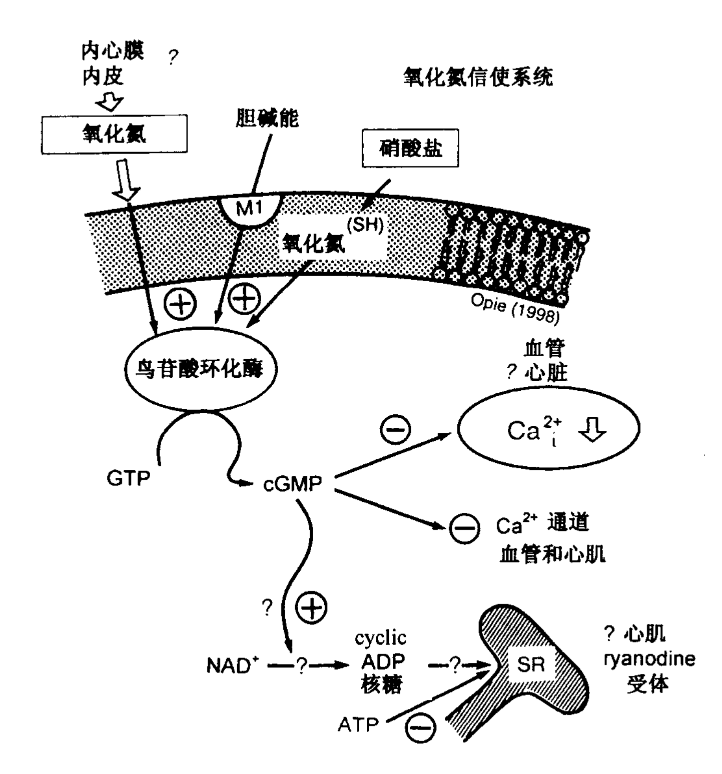


图 7-19　氧化氮信使系统。这个系统刺激腺苷酸环化酶和 cGMP，以引起血管舒张和负性收缩能效应。环腺苷二磷酸核糖途径[cyclic adenosine diphosphate (cADP) ribose path] 的意义，仍属推测。RR：ryanodine 受体。

受体之间的通讯

现在展现在面前的是一大堆很重要的心血管的受体的图像，它们具有亚型，信号系统和第二信使。最终，这些受体都以不同途径，几乎都控制胞质溶胶钙。为了避免太多信号之间的冲突，受体之活性需要进行一体化。有两个主要途径可以达到一体化（integration)。首先，打开或关闭肾上腺素能或胆碱能自主系统，引起协助性的一系列细胞变化，以中介肾上腺素兴奋效应或胆碱能抑制效应。其次，通过受体的下调作用

(down regulation)或内部钙的自我调节作用，过度的受体刺激可变为缄默状态。例如：当胞质溶胶钙增加太高时，钙调蛋白可被激活以及磷酸二酯酶也被激活，降解 cAMP(见第 6 章)。第三，也是最新的是，关于受体之间相互通讯的观念，即受体之间可以彼此传送相互作用的调节性信息(Port and Malbon，1993)。例如，胆碱能 M_2 刺激增加可导致抑制性蛋白 G_i 的增加，以及 cGMP 形成的增加，从而限制 β-肾上腺素能刺激的效应。关于受体之间互相通讯的全部涵意仍待澄清。

发生疾病时的信号及受体

肥大和牵张受体　心肌和血管平缩肌都可通过一组尚未完全阐明的机械受体(machanoreceptors)的激活对牵张作用发生反应。因为通常的刺激是牵张，故它们又名曰牵张受体(stretch receptor)(第 4 章)。有一个理论认为，牵张的作用在一个离子通道中引起一系列分子构型的变化，以增加特定离子的进入。血管内皮细胞也具有牵张受体。对剪切力(shear force)发生反应，胞质溶胶钙增加，这可以激活血管舒张性氧化氮的合成。当机械受体受到慢性牵张作用时，它们似可参与生长作用的激活。因此，对心室或血管壁持续性压力的增加，可促进心肌或血管的肥大(hypertrophy)。

心肌缺血　在严重缺血的最初 15～30 min，可见 β-肾上腺素能-cAMP 系统活跃的激活，这和心肌梗死(heart attack)的起始期易发生心动过速和纤维性颤动(fibrillation)有关系(Lubbe et al.，1992)。在此阶段，可见从缺血区神经末梢大量释放去甲肾上腺素和 $β_1$-肾上腺素能受体密度的增加，这后一种变化是由于对这个受体的 mRNA 水平快速上调发生反应的结果(IhI-VahI et al.，1995)。在此以后，尽管持续性肾上腺素能刺激和增加的受体密度的持续存在，然而，腺苷酸环化酶活性却减低(Ungerer et al.，1996)。现在的解释是，β-肾上腺素能受体激酶(β-ARK)对强烈的肾上腺素能刺激发生反应而被激活，对受体进行下调作用(图 7-6)。

长期过度的儿茶酚胺刺激　在实验性 G_s 蛋白过度表达时，长期过度的儿茶酚胺刺激可导致钙超负荷型的心肌损伤，伴有细胞坏死和纤维组织的代替(Jwase et al.，1996)。在人类心脏病理学可发生嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)。

严重心力衰竭　在严重心力衰竭，β-肾上腺素-cAMP 系统发生下调作用。循环中过度的儿茶酚胺(见第 16 章)被认为是有害的，有一个假说认为，有各种机制发生作用使心肌脱敏，因此保护心肌不受过度的 β-肾上腺素能刺激的影响。主要的变化有：①腺苷酸环化酶功能发生缺陷，② $β_1$-受体降级(downgrading)和③ $β_2$-受体相对升级(upgrading)，这会同时伴有收缩反应的损害(del Monte et al.，1993)。由缺血性心肌疾病引起的一种心力衰竭，$α_1$-肾上腺系统发生几种变化，包括受体密度的增加和其下游的变化，这可限制最终的收缩能反应(Hwang et al.，1996)。把这些改变组合起来，可以解释，来自严重性心力衰竭病人组织中发展不良的和低幅度的钙瞬变现象(calcium tramsients)(Gwathmey et al.，1987)。关于人类心脏的 β-受体亚型问题，正常情况下 80% 为 $β_1$ 型，20% 为 $β_2$ 型(del Monte et al.，1993)。然而，在衰竭的左心室，$β_1$∶$β_2$ 比例为 60∶40，这个变化看来是真正的下调作用，而不是内化作用(internalization)。关于下调作用的信号，现仍不清楚。在严重性阻性充血性心力衰竭中表现的循环中儿茶酚

胺的过高水平，似应为下调 β_2-而不是下调 β_1-受体（Moute et al.，1994）。除去受体密度减低以外，还可能有功能的减低，因为抑制性激酶，β-ARK 水平明显增加（Koch et al.，1996）。

在心脏移植时取得的心肌标本，对其 G 蛋白系统进行研究显示，G_i 增加（Böhm et al.，1994），这可能引起腺苷酸环化酶的抑制，其结果是 cAMP 的形成很差。这个有关的 G 蛋白是 α_i-亚单位，这可能是由于对过度的循环中去甲肾上腺素发生反应引起其基因转录的增加（Böhm et al.，1994）。同样的或甚为相似的 G 蛋白大概是白喉毒素（百日咳毒素）的作用部位，它引起腺苷酸环化酶活性的增加。可以推测，认为这个顺序可以解释为什么白喉病可伴有心肌衰竭（白喉性心肌炎，diphtheritic myocarditis），这可能是由于钙超负荷引起的。

过度的氧化氮在扩张性心肌病变和脓毒性休克中的作用　过度的氧化氮见于扩张性心肌病变的心肌中，这是由于刺激形成了可诱导性氧化氮合成酶（iNOS）的结果（Habib et al.，1996）。氧化氮的负性收缩能效应可对心力衰竭的严重性发生影响。有的假说认为，伴随心肌病理变化而发生的炎反应可启动细胞因子（cytokine）的合成，例如肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor），它们可诱导 iNOS（Schulz et al.，1995）。这个假说可解释其他类型的心力衰竭，包括脓毒性休克（septic shock），此时可见肿瘤坏死因子和其他细胞因子的增加。

心脏移植病人的运动　一个有趣的临床问题是，一个去掉神经的被移植的心脏仍能继续对运动发生心动加速的反应，对其发生的机制如何理解？回答是心脏 β_2-受体，甚至在无神经性释放的去甲肾上腺素存在时，也可以对循环中的儿苯酚胺发生反应（Leenen et al.，1995）。

总　结

1. *一般模型*　神经递质和调节性肽激活细胞内反应，开始时要占据一个受体，以后通过 G 蛋白质家族的一个成员和效应性分子发生偶联，产生一个细胞内第二信使。这个信息激活蛋白激酶，后者又通过改变通道或肌质网等关键性细胞器的活性，调节胞质溶胶钙水平。当胞质溶胶钙增加时，细胞反应一般就启动结胞质溶胶钙。当胞质溶胶钙增加时，细胞反应一般就被启动，包括窦结释放速率和心肌收缩的力量。
2. *β-肾上腺素能性刺激*　β 受体被占据，可刺激兴奋性 G_s 蛋白和 GTP 相反应，增加腺苷酸环化酶活性。腺苷环化酶把 ATP 转换为 cAMP，这是第二信使，可激活蛋白激酶 A。这个激酶可使钙通道的一个亚单位磷酸化，以吸纳更多的钙离子。cAMP 也可以使肌质网上的磷酸蛋白受体发生磷酸化，以促进肌质网对钙的吸收。所以，收缩和弛张的速率都得到促进，这可以解释正性收缩能效应和弛张能效应。
3. *迷走性刺激*　副交感神经系统的活性，释放信使乙酰胆碱。后者通过几种机制减低心搏率和收缩力，包括：①通过神经调变作用（neuromodulation）减少去甲肾上腺素从末梢神经释放的速率；②抑制性 G 蛋白，即 G_i 的激活。此外，cGMP 可能是乙酰胆碱的直接第二信使，它对钙通道有抑制作用。所有这些变化都减低心搏率，因此也减低收缩力（负性 Treppe 效应）。

4. α_1-肾上腺素能性刺激　　一般讲来，α_1-腺素能系统主要作用于血管平滑肌，对于调节心肌收缩活性起的作用较小。它的受体通过另外一种G蛋白（Gq）和其效应器相联系，即磷脂蛋白C，对磷脂酰肌醇进行水解。其结果是两种变化。第一，形成了细胞内信使肌醇三磷酸（IP_3），它刺激钙从肌质网释放，引起血管收缩。第二，通过由胞质溶胶内的静止状态转位于膜上呈活性状态，蛋白激酶C被激活。激活的蛋白激酶C可调节离子通道的活性，例如，可增加钙离子的内流以保留IP_3启动的血管收缩状态。这个激酶对生长反应也很重要。

5. 氧化氮-cGMP系统　　氧化氮在血管内皮细胞形成，透入血管平滑肌层。在此部位它刺激腺苷酸环化酶形成cGMP，后者降低胞质溶胶钙，引起血管舒张。在心肌可能存在一个同样的系统，在这里氧化氮是由一个可诱导的氧化氮合成酶所合成的。这样，在心肌细胞形成cGMP，可能具有负性收缩能效应。

复习题（大学生用）

1. 什么是把β-受体的刺激翻译为正性收缩能效应的全部信号系统？
2. 什么是受体脱敏作用？
3. 迷走性刺激是如何减低心搏的？
4. α_1-肾上腺素能刺激是如何引起血管收缩的？
5. 试描述G-蛋白质家族在信号传导中的作用，并专门论述β-腺素能系统和胆碱能系统的相互作用。

复习题（进修生用）

1. 心脏β-肾上腺素能受体的两种主要亚型在功能上有何区别？在严重心力衰竭时这些受体亚型发生哪些变化？
2. 有一严重急性心力衰竭的病人，采用了正性收缩能性药物，dobutamine。除非增加剂量，否则起始时的心功能改善会很快消失。这是为什么？描述可能发生的分子机制。
3. 在起始β-肾上腺素能儿茶酚胺刺激以后，经过十个步骤发生正性收缩能效应。你能列出几项？
4. 描述α-肾上腺素能信号系统。为什么它对血管的控制作用比对心肌收缩的控制作用更为重要？
5. 最近氧化氮信号系统引起人们更多的注意。它的信号系统如何？这个系统和哪一种生理效应有关系？

参考文献

1. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948;153:586–600.
2. Allen IS, Neri M, Cohen RS, et al. Angiotensin-Ⅱ increases spontaneous contractile frequency and stimulates calcium current in cultured neonatal rat heart myocytes: insights into the underlying biochemical mechanisms. *Circ Res* 1988;62:524–534.
3. Altschuld RA, Starling RC, Hamlin RL, et al. Response of failing canine and human heart cells to β_2-adrenergic stimulation. *Circulation* 1995;92:1612–1618.
4. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature* 1993;361:315–325.
5. Böhm M, Eschenhagen T, Gierschik P, et al. Radioimmunochemical quantification of Giα in right and left ventricles from patients with ischaemic and dilated cardiomyopathy and predominant left ventricular failure. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:133–149.
6. Bourne HR. Team blue sees red. *Nature* 1995;376:727–729.
7. Capogrossi MC, Kachadorian WA, Gambassi G, et al. Ca^{2+} dependence of α-adrenergic effects on the contractile properties and Ca^{2+} homeostasis of cardiac myocytes. *Circ Res* 1991;69:540–550.

8. Deckmyn H, VanGeet C, Vermylen J. Dual regulation of phospholipase C activity by G-proteins. *NIPS* 1993;8:61–63.
9. del Monte F, Kaumann AJ, Poole-Wilson PA, et al. Coexistence of functioning β_1- and β_2-adrenoreceptors in single myocytes from human ventricle. *Circulation* 1993;88:854–863.
10. Graham RM, Perez DM, Hwa J, Piascik MT. α-Adrenergic receptor subtypes. Molecular structure, function and signalling. *Circ Res* 1996;78:737–749.
11. Gwathmey JK, Copelas L, MacKinnon R, et al. Abnormal intracellular calcium handling in myocardium from patients with end-stage heart failure. *Circ Res* 1987;61:70–76.
12. Habib FM, Springall DR, Davies GJ, et al. Tumour necrosis and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996;347:1151–1155.
13. Han X, Shimoni Y, Giles WR. A cellular mechanism for nitric oxide-mediated cholinergic control of mammalian heart rate. *J Gen Physiol* 1995;106:45–65.
14. Hohl CM, Li Q. Compartmentation of cAMP in adult canine ventricular myocytes. Relation to single cell free Ca^{2+} transients. *Circ Res* 1991;69:1369–1379.
15. Hwang K-C, Gray CD, Sweet WE, Moravec CS. α_1-Adrenergic receptor coupling with G_h in the failing human heart. *Circulation* 1996;94:718–726.
16. Ihl-Vahl R, Marquetant R, Bremerich MJ, Strasser RH. Regulation of β-adrenergic receptors in acute myocardial ischemia: subtype-selective increase of mRNA specific for β_1-adrenergic receptors. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:437–452.
17. Iwase M, Bishop SP, Uechi M, et al. Adverse effects of chronic endogenous sympathetic drive induced by cardiac $G_{s\alpha}$ overexpression. *Circ Res* 1996;78:517–524.
18. Kahn CR. Membrane receptors for hormones and neurotransmitters. *J Cell Biol* 1976;70:261–286.
19. Katz AM. Role of the basic sciences in the practice of cardiology. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:3–17.
20. Kelly RA, Balligand J-L, Smith TW. Nitric oxide and cardiac function. *Circ Res* 1996;79:363–380.
21. Kim D, Lewis DL, Graziadei L, et al. G-protein beta-gamma subunits activate the cardiac muscarinic K^+-channel via phospholipase A2. *Nature* 1989;337:557–560.
22. Kobilka B. Molecular and cellular biology of adrenergic receptors. *Trends Cardiovasc Med* 1991;1: 189–194.
23. Koch WJ, Milano CA, Lefkowitz RJ. Transgenic manipulation of myocardial G-protein-coupled receptors and receptor kinases. *Circ Res* 1996;78:511–516.
24. Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, et al. Differentiation of receptor systems activated by sympathomiametic amines. *Nature* 1967;214:597–598.
25. Leenen FHH, Davies RA, Fourney A. Role of cardiac β-receptors in cardiac responses to exercise in cardiac transplant patients. *Circulation* 1995;91:685–690.
26. Lefkowitz RJ. Clinical implications of basic research. G proteins in medicine. *N Engl J Med* 1995; 332:186–187.
27. Lindemann JP, Watanabe AM. Mechanisms of adrenergic and cholinergic regulation of myocardial contractility. In: Sperelakis N (ed). *Physiology and Pathophysiology of the Heart.* 3rd ed. Boston: Kluwer Academic, 1995;467–494.
28. Lohmann SM, Fischmeister R, Walter U. Signal transduction by cGMP in heart. *Basic Res Cardiol* 1991;86:503–514.
29. Lubbe WH, Podzuweit T, Opie LH. Potential arrhythmogenic role of cyclic adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload: implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phospodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1622–1633.
30. Muntz KH, Zhao M, Miller JC. Downregulation of myocardial β-adrenergic receptors. Receptor subtype selectivity. *Circ Res* 1994;74:369–376.
31. Otani H, Otani H, Das DK. α_1-adrenoceptor-mediated phosphoinositide breakdown and inotropic response in rat left ventricular papillary muscles. *Circ Res* 1988;62:8–17.
32. Port JD, Malbon CC. Integration of transmembrane signalling. Cross-talk among G-protein-linked receptors and other signal transduction pathways. *Trends Cardiovasc Med* 1993;3:85–92.
33. Raymond JR, Hnatowich M, Lefkowitz RJ, Caron MG. Adrenergic receptors. Models for regulation of signal transduction processes. *Hypertension* 1990;15:119–131.
34. Schofield PR, Abbott A. Molecular pharmacology and drug action: structural information casts light on ligand binding. *TIPS* 1989;10:207–212.
35. Schulz R, Panas DL, Catena R, et al. The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1β and tumour necrosis factor-α. *Br J Pharmacol* 1995;114:27–34.

36. Strang KT, Sweitzer NK, Greaser ML, Moss RL. β-adrenergic receptor stimulation increases unloaded shortening velocity of skinned single ventricular myocytes from rats. *Circ Res* 1994;74: 542–549.
37. Taira Y, Panagia V, Shah KR, et al. Stimulation of phospholipid N-methylation by isoproterenol in rat hearts. *Circ Res* 1990;66:28–36.
38. Tohse N, Sperelakis N. cGMP inhibits the activity of single calcium channels in embryonic chick heart cells. *Circ Res* 1991;69:325–331.
39. Ungerer M, Kessbohm K, Kronsbein K, et al. Activation of β-adrenergic receptor kinase during myocardial ischemia. *Circ Res* 1996;79:455–460.
40. Venter JC, Ross J, Kaplan NO. Lack of detectable change in cyclic AMP during the cardiac inotropic response to isoproterenol immobilized on glass beads. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:824–828.
41. Worthington M, Opie LH. Contrasting effects of cyclic AMP increase caused by β-adrenergic stimulation or by adenylate cyclase activation on ventricular fibrillation threshold of isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:595–600.

第 8 章

心肌的收缩与舒张

> 根据这个模型得到的重要的启发是，肌球蛋白从肌动蛋白的释放是由于裂隙的打开而引起的……当核苷酸与口袋结构的活性位点结合时。
>
> Rayment et al.， 1993

心脏这个收缩机械的基本构件是那些主要与收缩有关的蛋白（肌动蛋白和肌球蛋白），还有那些具有调节功能的蛋白（肌钙蛋白 troponin 和原肌球蛋白 tropomyosin)。肌原纤维中收缩性蛋白质所占的比例最大，调节性蛋白质只占 10%。另外有 10% 的蛋白质维持肌原纤维的结构(表8-1)。只有在ATP和钙存在时，活的肌肉才会收缩。根

表 8-1 骨骼肌肌原纤维的蛋白质

功能	位置	肌原纤维蛋白（%）	分子量（kDa）
收缩性			
肌球蛋白（myosin）	粗纤维	44	460
	二个重链	46～50	220×2
	四个轻链	约为 10	20
肌动蛋白（actin）	细纤维	25	42
调节性			
原肌球蛋白（tropomyosin）	细纤维	5	67
肌钙蛋白-I（troponin-I）	细纤维		24
肌钙蛋白-C（troponin-C）	细纤维	7	18
肌钙蛋白-T（troponin-T）	细纤维		38
结构性			
肌联蛋白（titin）	从 Z 到 M 线	8～10	2.7×10^3
C-蛋白[a]	粗丝		140
α-辅肌动蛋白（α-actinin)[b]	Z 线		400
β-辅肌动蛋白	细丝	约 8～13	400
M-线蛋白	M 线		约 750

数据一部分来自 Perry（Biochem Soc Trans 1979；7：593-617）and Swynghedauw（Physiol Rev 1986；66：719-771）。

[a]这个蛋白质被认为可以限制肌球蛋白头部所能达到的屈曲程度，从而减少力量的产生（Hofmann et al. J Physiol 1991；439：701）。

[b]抗-α-肌动蛋白抗体（*anti-α-actin*）（原文如此，此处恐为 anti-α-actinin，即抗-α-辅肌动蛋白之误——译者）可改变 Z 线的性状（Linke et al. Circ Res，1993；73：724）。

据一般采纳的纤丝滑动模型（sliding filament model）（Huxley，1990），肌球蛋白头部的反复运动，使细的肌动蛋白纤维在粗的肌球蛋白之间进行滑动（插图 1）。关于肌球蛋白头部进行“划动工作（working stroke)”的概念，以前未曾证实，现在已经确定下来了（Irving et al.，1992）。肌球蛋白和肌动蛋白之间的联系是横桥（crossbridge）结构。横桥周期（crossbridge cycle）是指肌球蛋白头部附着于肌动蛋白纤维，又从它脱离的反复动作。第三个最近被强调的纤维是肌联蛋白（titin），是非收缩性，但具有弹性（插图 2）。

收缩周期中的分子事件

肌肉收缩时，化学能转化为机械能的过程，包括以 ATP 水解为中心的一系列反应。“水解（hydrolysis)”一词是指一个化合物加水（希腊文：*hydro*，水），分解（希腊文：*lysis*，分解）的反应。在肌肉中参与水解反应的酶是肌球蛋白分子的一个组成部分。这个酶就是众所周知的肌球蛋白 ATPase（myosin ATPase)。为完成此反应，最重要的部分是 ATP 末端的焦磷酸键（P—O—P)。习惯上把此部位称为高能键（此概念是 Fritz Lipmann 于 1941 年提出的），因为此键断裂时，就释放有用的能量。因此，一般说来，支持肌肉收缩的全部能量都来自 ATP 末端磷酸键的断裂：

$$ATP + H_2O \longrightarrow ADP + Pi + H^+ \text{能量}$$

式中 ADP 是腺苷二磷酸（adenosine diphosphate），Pi 是无机磷酸。确切地说，这是 $MgADP^{2-}$，而不是 ATP，它已被水解（见第 11 章）。每 500 克 ATP 水解，释放 30kJ (kilojoules) 多一点的能量。心肌含有约 3mg ATP/g 湿重组织，或约为 5μmol/g，或 5×10^{-6}mol/g ATP 或每 L 的胞质溶胶含 10 mmol ATP（10 mmol ATP/L% 胞质溶胶）。连同粗略估计约为 3 倍大小的肌酸磷酸库（creatine phosphate pool），这代表只够成年人心脏搏动 50～75 次的能量储备。所以线粒体代谢持续产生 ATP，是维持收缩周期所必需。

在心肌中，肌球蛋白 ATPase 实际上是在周期的舒张期（横桥打开）才裂解 ATP 的，而且当水解产物（首先是 Pi，随后是 ADP）被释放时，才产生心搏力量。形成横桥的这两个收缩性蛋白的周期性相互作用，是受调节性肌钙蛋白 C 和 I（troponin C and I）对钙的依赖性来完成的，这将在下文叙述。

收缩结构的显微解剖学

为了阐述收缩周期，首先要对两个收缩元件作一简介。它们是肌球蛋白粗丝和位于它们之间的肌动蛋白细丝（插图 1-c)。第三个非收缩性元件名肌联蛋白（titin），把肌球蛋白所定在 Z 线上，以提供弹性（Trombitas et al.，1995)。

肌动蛋白（actin）和肌钙蛋白-C（troponin-C）　　肌动蛋白细丝（长约 1μm，宽只有 5～7μm），含有 2 个螺旋链，它们相互盘绕为一个螺旋结构。每一个肌动蛋白细丝，都位于一个较重的原肌球蛋白（tropomyosin）扭转而成的骨架上。对于肌动蛋白和肌球蛋白的相互作用具有重要意义的是肌钙蛋白复合体（troponin complex），它从规则

的 38μm 的间隔，沿原肌球蛋白排列（插图 3）。肌钙蛋白-C（C 代表钙，calcium）是对从肌质网释放的钙离子发生反应的成分，启动横桥周期。肌钙蛋白 C 一旦被钙离子激活，就和抑制性分子肌钙蛋白 I（I 表示抑制因子，inhibitor）结合，否则，这个抑制因子就会干扰肌动蛋白和肌球蛋白头部的相互作用。肌钙蛋白 T（T 代表与原肌球蛋白的结合性，tropomyosin binding）把整个的肌钙蛋白复合体结合于原肌球蛋白。原肌球调节蛋白（tropomodulin）是另一个调节蛋白，它覆盖在肌动蛋白细丝的自由端上，防止其在生长时过度延长。

肌动蛋白粗丝（myosin filament）　每一个肌球蛋白粗丝（长约 1.5μm，或 1 500nm，宽 10～15nm），由大约 300 个肌球蛋白单个的分子组成，每一个分子很大，其末端是分成两瓣的头部（插图 3）。这些头部结构的一半朝向肌节的一个方向排列，另一半朝肌节的另一个方向排列，在肌球蛋白粗丝中央部无头部结构。每一个肌球蛋白分子分成两瓣的头部通过延长的基底或颈部与粗丝相连，基底或颈部并入分子的体部，后者含相互盘绕的两个螺旋体。这些盘绕的螺旋体彼此边靠边地永久组装在一起形成肌球蛋白粗丝。关于肌球蛋白头部从粗丝体部伸出的型式问题，仍有争论。但普遍接受的意见是，3 个头部形成一组，每一组和下一组位置距离 14.3nm（Squire，1981）。这意味每一个粗丝的半侧有 50 组这种结构（插图 1）。头部呈盘旋状伸出，这样，在同一条直线上，每隔 43nm 就会有另外的头部伸出。肌球蛋白含有两种类型的链，它们的分子量不同（插图 3）。

肌球蛋白重链　这是由 2 个长股（strands）盘绕在一起形成的重链，每一条重链的一端包埋于肌动蛋白的粗丝中，另一端终止于头部，2 个头部各有一股分子，两个头部又彼此靠在一起，故描述为双瓣结构。

肌动蛋白分子有时被描述为具有两个功能性结构域，其体部或丝体（filament）是轻的酶解肌球蛋白（light meromyosin）和重的酶解肌球蛋白（heavy meromyosin），它代表横桥，包括头部。后者又可分为 S1 亚片段，含肌球蛋白头部，和 S2 亚片段，把头部和体部或丝体连接起来。以前认为，头部在 S1-S2 连接部的屈曲和伸展与肌球蛋白头部的动作有关。C-蛋白（C-protein）是一个栓定结构，围绕 S2 亚片段。它的功能是，当肌球蛋白头部在轻链水平上进行屈曲和伸展时，对 S2 亚片段有稳定作用。

肌球蛋白头部　现在已经可以利用各种分子技术研究肌球蛋白头部的显微解剖学（表 8-2）。ATP 附着于口袋（pocket）结构部位（ATP-或核苷酸结合的口袋部，ATP or nucleotide binding pocket），可以引起肌球蛋白头部一系列构型的变化，启动横桥周期（crossbridge cycle）（插图 4）。这个 ATP 位点在物理学上不同于肌动蛋白位点，也位于肌球蛋白头部（Rayment et al.，1993）。从核苷酸结合口袋的底部，伸向肌动蛋白结合面（actin-binding face）是一个狭的裂隙（cleft），把肌球蛋白头部中央 50-kDa 的片段割裂开来。人们认为，ATP 或其裂解产物和核苷酸口袋部位结合，可引起肌球蛋白头部裂隙发生不同的物理形状的变化，从而改变头部的物理构型（Fisher et al.，1995）。ATP 被关键性的肌球蛋白 ATPase 活性所分解，此酶靠近 ATP 结合部位。

每一个肌球蛋白头部和一个肌动蛋白分子相合，其第二个结合位点就在相邻的肌动蛋白分子上，它位于肌动蛋白螺旋的下一位回旋上（插图 5）。肌动蛋白和肌球蛋白的相互作用可有不同的强度，所以横桥的联合或脱离都是一种进行性的分子间的相互作

表 8-2　肌球蛋白头部之显微解剖学[a]

每一分子头部之数目	2 个
头部之形状	梨形
头部大小	长 16.5nm（带有颈部），宽 6.5nm（最宽处）
每个头部分子量	
重链成分	95kDa
2 个轻链成分	35kDa
总共	130kDa
头部结合位点	肌动蛋白
	ATP（核苷酸）
轻链	
调节性轻链	施用于 α 螺旋基部
基本轻链	施用于螺旋上靠近头-颈结合部

[a] Rayment et al., Science 1993: 261: 50，关于结构，见图 8-5。

用，而不是一种简单的“开-关”（“on-off”）反应。随着肌动蛋白和肌球蛋白相互作用每一步的进展，肌动蛋白上供肌球蛋白结合的位点区域也同时增加，反应可继续进行。

肌球蛋白轻链　在肌球蛋白头部的延长部位，即在基底部或颈部，有两个肌球蛋白轻链，每一轻链都属于不同类型（MLC-1 和 MLC-2），这使每个双瓣头部有 4 个轻链。基本肌动蛋白轻链（essential myosin light chain）（MLC-1）是肌球蛋白头部的组成部分，它和肌动蛋白之反应，抑制收缩反应（Morano, 1995）。另一个为调节性肌球蛋白轻链（regulatory myosin light chain）（MLC-2），帮助促进 β-腺素能刺激引起的收缩反应。

肌联蛋白（titin）　这是目前已经介绍的最大的分子，特别长，约为 1 000nm，当肌小节伸展为 2μm 时，约相当其一半的长度（插图 2）。心肌肌联蛋白，可屈曲并纤细，含有折叠的弹性片段，长度为 200μm，和一个无弹性的起固定作用的片段，长 800μm（Helmes et al., 1996）。肌联蛋白作为第三种丝状纤维（其他两种为肌动蛋白和肌球蛋白）有两重功能。首先，它把肌球蛋白分子固定在 Z 线上，以保证肌球蛋白粗丝在肌节中可以无目的地浮动，因为它们的中心部位已被位于中央的 M-线蛋白（M-line Protein）所固定。其次，肌联蛋白和心肌的机械性状有关。当肌节伸长时，肌联蛋白的弹性片段有助于解释心肌的应力-应变关系（stress-strain relationship）（Helmes et al., 1996）. 这样形成的张力，大部分可以解释恢复力（restoring force）的问题（Helmes et al., 1996）。在心肌收缩时产生这个恢复力，随后在舒张期，可使心肌重新恢复其原来的形状，从而有助于心室充盈。

基本的横桥周期

横桥周期（crossbridge cycle）包括肌球蛋白头部和肌动蛋白反复附着又从肌动蛋白脱离的作用。在收缩期开始，由于钙诱导的钙离子的释放，钙离子从胞质网的到达，诱发肌肉收缩（插图 4）。钙离子到达的结果是，交错对插的肌动蛋白细丝和肌球蛋白粗丝之间彼此相互滑动，致使 Z 线彼此靠近。在这个反应中起关键作用的是横桥（cross-

bridge)，它从肌球蛋白粗丝伸向肌动蛋白细丝。横桥不在其他部分发生，只发生于肌球蛋白头部附着于肌动蛋白分子的结合部位上。每一个横桥周期都产生一次动力性搏动，驱使肌动蛋白沿肌球蛋白滑动。肌球蛋白头部和肌动蛋白细丝间的这种相互作用，是由胞质溶胶中钙离子浓度以及它与肌钙蛋白 C 关键性的相互作用所调节的。为了理解肌钙蛋白 C 的重要作用，有必要追述一下收缩周期中，内部钙浓度是如何改变的。

总的概念是，心肌细胞的每一次收缩，都有一个短暂的时程（在人类平均心率时，时程为 600ms）在此时间内，胞质溶胶内钙浓度增长达到峰值（约 200ms），随后下降（约为 400ms）。当胞质溶胶钙增加时，钙离子越来越多地结合于肌钙蛋白 C 分子，启动每一肌动蛋白上越来越多的和相邻肌动蛋白头部相互反应的部位（插图 4）。这时反复的横桥周期发生了，而且，随着钙浓度的增加，有更多的横桥被激活（生理性收缩，physiologic systole）。在整个的收缩期，有无数的横桥周期附着又分离，在一个周期的脱离期，张力是由在此时期内其他横桥周期呈附着状态而保持的。随着钙浓度开始下降，越来越多的肌动蛋白细丝，不能和等待状态中的肌动蛋白头部相结合。每单位时间内发生横桥反应的数目减少，最终直到心搏动已经完成，而横桥发生反应的概率即接近于零（生理性舒张期，physiologic diastole）。

收缩的模型

目前的观念可以追溯到以前的所谓四阶段模型（four-step model），这个模型现在仍在讲授。根据这个模型，有两个主要的横桥状态，即肌动蛋白附着的（actin attached）和肌动蛋白脱离的（actin detached）状态。每一种状态又分为两个阶段，现解释其全部顺序如下：

1. 肌球蛋白附着于肌动蛋白，形成产生力量的潜力，是待发阶段。
2. 随后发生心搏力量（power stroke），随之为强直状态（rigor state），这样肌球蛋白的头部保持附着于肌动蛋白上，直到 ATP 把它释放下来。
3. ATP 与肌球蛋白结合，强直状态结束，头部从肌动蛋白脱离。
4. ATP 被肌球蛋白头部的酶活性所水解，水解产物对头部提供能量，随之头部再附着于肌动蛋白的另一个单元上，从而重新开始下一步第一阶段。

横桥反应的关键事件，可以根据肌球蛋白头部分子结构发生的变化进行解释。肌球蛋白头部变化于两种分子构型之间（插图 4）。当 ATP 结合于头部时，发生的弱结合构型（weak binding conformation），当无机磷酸盐（ATP 水解产物）被释放时，发生强结合构型（strong binding conformation），这可以解释，为什么引发了心搏力量（power stroke）。所有这些弱结合和强结合的概念，现在已经被吸收到另一个模型中，并具有分子水平的基础（Rayment et al.，1993）。

是什么因素决定横桥周期速率（crossbridge cycling rate）的？Brenner（1988）提出了以下有用的概念。周期速率取决于两个表现速率常数（apparent rate constants）：f 常数，控制横桥进入附着状态的速率，g 常数，控制横桥脱离的速率（插图 5）。假设在每一横桥周期有一个分子 ATP 水解，则横桥周期速率将相当于 ATP 裂解速率。

用专业术语表述，ATP 裂解速率相当于肌动蛋白激活的肌球蛋白 ATPase 活性的分

子代谢数目，它和 fg/f + g 成比例（Brenner，1988）。

Rayment 五步模型

这个目前人们公认的模型，可对其模型提供分子水平的解释（Rayment and Holden，1994；Rayment et al.，1993）。五步模型见插图 5。其中一个自不待言的特点是，驱动横桥周期分子马达的作用，是使伸展和屈曲发生于从头部延伸的基部（或颈部），而不是像以前那样的认为是发生于 S1-S2 连接部。在心搏力量之末，随着强直状态的开始，这个状态就被打断（插图 5A），这是 ATP 结合于肌球蛋白头部而引起的。ATP 对肌球蛋白结合，是一个分为两个阶段的反应。首先，ATP 分子的大部分结合于口袋部，包括末端的 r-磷酸基-磷酸基，后者打开狭窄的核苷酸口袋。这样引起的分子构型的变化，把强结合状态转变为弱结合状态，肌球蛋白从肌动蛋白脱离（插图 5B）。下一步，ATP 结合口袋围绕其基底关闭，使肌球蛋白头部进一步发生分子变化，致使头部的基部（可屈曲的结构域或颈部（flexible domain or neck））在体部上伸展（extend），同时肌球蛋白头部现在又面对着一个新的肌动蛋白的单元（插图 5C），并与之发生弱结合。

随后，ATP 就被靠近核苷酸口袋部位的肌球蛋白 ATPase 活性所水解。其结果是，ADP 占据了 ATP 以前占据的位置，同时，无机磷酸被释出（图 8-1D）。这样引起的分子变化，部分地关闭核苷酸口袋部，随之进入强结合状态。在随后发生心搏力量时，头部在颈部挺直，并在体部上屈曲，这样可使肌动蛋白分子滑动 5～10μm（插图 5E）。在此以后，ADP 被释放（插图 5A），暴露出一个空的核苷酸口袋结构，ATP 可以再与之结合，从而结束强直状态（插图 5A 和 B）。

钙离子对收缩周期的控制

虽然钙离子对横桥周期的效应尚未完全了解，但其基本作用可概述如下。钙一旦和肌钙蛋白-C 结合，在细丝内部就产生一个分子信号，导致横桥附着速率的增加。然而，钙是如何作用，并在何部位作用的?

钙占据了肌钙蛋白-C 以后，增强肌钙蛋白-C 和肌钙蛋白-I 的结合，从而减低肌钙蛋白-I 和肌动蛋白的负性相互作用，引起原肌球蛋白的分子变化，减低其对肌动蛋白和肌球蛋白相互作用的抑制（Ruegg，1988）。这个相互作用可解释如下：

肌钙蛋白-C（插图 3）有一些钙的受体位点，其中只有一种受体位点对于心肌肌钙蛋白是重要的（Babu et al.，1987）。当这个位点被钙占据时，在肌钙蛋白分子远端区域引起构型变化。

钙的调节系统似较为复杂。当钙水平低时，肌钙蛋白-I 与肌钙蛋白-C 之间的相互作用少。其结果是肌钙蛋白-I 与肌动蛋白相互作用，并对之抑制。而且当钙低时，原肌球蛋白分子呈卷曲盘绕的状态，致使肌球蛋白头部不能和肌动蛋白相互反应。然而，当肌钙蛋白-C 和钙作用时，肌钙蛋白-C 和肌钙蛋白-I 的相互作用被加强，从而肌钙蛋白-I 和肌动蛋白的相互作用被缓解。其结果是，原肌球蛋白分子发生位移，允许肌动蛋白和肌球蛋白之间发生强的相互作用，使横桥附着，并产生力量。这个效应是协同性的，

因为横桥的依附又可促进钙和肌钙蛋白-C结合。所以，自由钙浓度和力量产生之间的关系是较为严格的。

肌钙蛋白-C上的钙结合位点

每一分子心肌肌钙蛋白-C（TnC）只有一个钙特异性结合位点。所以，形成的钙-TnC的量，取决于钙的亲和力和钙离子浓度。根据质量作用定律（law of mass action）：

$$TnC \cdot Ca \underset{}{\overset{k_{-1}}{\rightleftharpoons}} TnC + Ca^{2+}$$

$$[TnC \cdot Ca] = K\,[TnC]\,[Ca^{2+}]$$

K表示肌钙蛋白-C的钙亲和力，或简单地是附着速率（on-rate）K_{+1}和离去速率（off-rate）K_{-1}的商数。它的倒数值（reciprocal value）是钙-肌钙蛋白复合物的解离常数（约为10^{-6}mol/L），并在肌钙蛋白-C的钙占据率为50%时，从而是收缩性蛋白最大活性的一半时，指明钙离子的浓度。有趣的是，在正常情况下，在收缩期，钙浓度达到水平的也是10^{-6}mol/LCa^{2+}。

钙的控制机制　钙离子的这些效应是否控制表现速率常数f和g对横桥的附着和脱离？根据Brenner（1998）的意见，主要是横桥附着速率常数受到钙的影响。因此，在肌浆中自由钙的任何增加，都可增加钙对C的占据，这就又可增加横桥附着的概率（图8-1）。因此，钙离子第一个效应是增加稳定态力量增长（steady-state force development）。此外，收缩性能的各指数，如完整的心脏中力量增长速率，或压力变化速率（dp/dt，p=压力，t=时间），也会由于钙以这种方式发生作用，而发生改变（Ruegg，1990）。

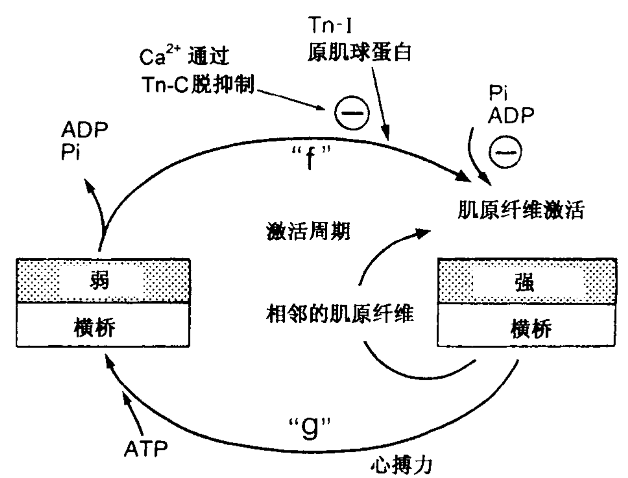


图8-1　基本横桥周期。当产生收缩力时，分子水平的力量发生器（肌球蛋白横桥）在弱结合和强结合之间发生周期性变化，分别具有表现速率常数（apparent rate constants）f（向前）和g（反向）。钙激活肌钙蛋白C，增加形成强结合型产生力量的横桥的概率。对钙的反应敏感性取决于g和f的相对值，也取决于钙对肌钙蛋白的亲和力。经允许，根据Ruegg（1990）修改。

与此相反，Hancock et al. 认为，钙离子与肌钙蛋白-C 发生相互作用，是在肌动蛋白上增加肌球蛋白结合点的可用性，而不是横桥状态之间的转换率。Hancock 认为，Brenner 的意见是根据骨骼肌纤维的数据，可能不适用于心脏。

实际上，这两种相反的意见可能差别不是这么大，因为钙促进肌球蛋白结合于肌动蛋白，这个效应也可以改变肌球蛋白头部的分子构型，从而也能改变肌球蛋白和肌动蛋白相互作用的程度。然而，Hancock 认为，主要根据骨骼肌纤维提出的模型，并不一定适用于心脏，他这个意见是对的。

β-肾上腺素能效应和钙

正常情况下，在收缩期钙离子在胞质溶胶中的浓度，可使收缩部位大约有一半被激活。因此，心脏具有相当大的收缩性的储备。通过增加钙对肌钙蛋白-C 的占据位点，可以开发这个储备。收缩力量的增加最终要取决于从肌质网释放的钙的量和送到肌钙蛋白-C 上去的量。这可以解释在儿茶酚胺刺激时收缩力的增加（图 8-2）。β-肾上腺素能刺激可以间接地通过 cAMP 起作用，或者更为直接地增加胞质溶胶的钙水平。横桥附着速率的增加，可增加张力的增长速率 dP/dt。这是正性促收缩能效应。松弛的速率(-dP/dt)也可被增强。这个促松弛能效应可以用两个因素来解释。第一，磷酸蛋白受体的磷酸化，激活钙输送进入肌质网，所以在儿茶酚胺存在下，胞质溶胶中的自由钙将降低得更快（Katz，1979）。第二，自由钙离子浓度的降低，引起肌钙蛋白-C 钙复合体的解离，从而引起横桥的脱离和力量的减弱。

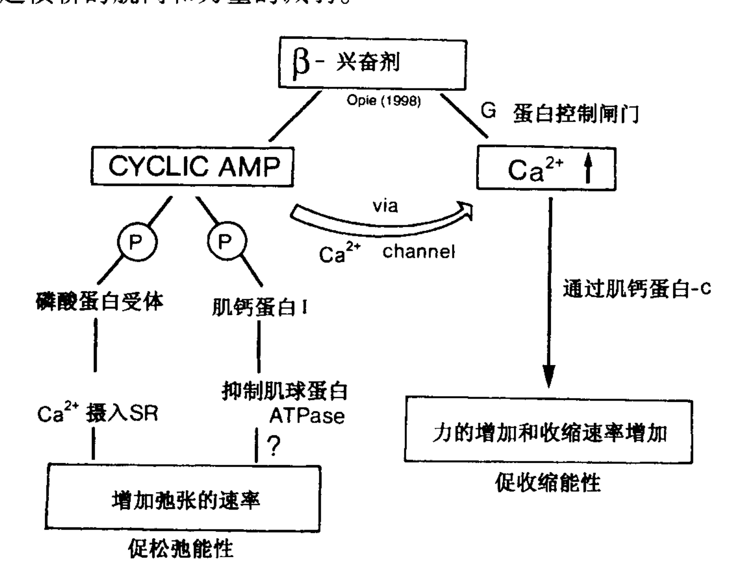


图 8-2 儿茶酚胺胺对收缩和弛张的调节。儿茶酚胺类 β 肾上腺素能兴奋剂的刺激和钙依赖性变化在心肌收缩和弛张之间的可能联系。P：由 cAMP 介导的磷酸化作用，SR：肌质网。关于促收缩性和促松弛能性效应问题，见图 7-16。

肌钙蛋白磷酸化作用

当肌钙蛋白-I 被 cAMP 依赖性蛋白激酶所磷酸化时，肌钙蛋白-C 和钙的复合物的解离速率常数将被大大提高（Holroyde et al.，1980）。这个磷酸化作用的生理意义在于，当在舒张期开始时，钙浓度下降，有助于增加松弛的速率，收缩可以更快地停止。肌钙蛋白-C 对钙亲和力的降低（图 8-1），在力量和钙离子浓度相互关系中，引起向右侧更高钙离子浓度的方向移位（图 8-3）。这个负反馈作用，可以保护心脏免受过度儿茶酚胺刺激的影响。对蛋白激酶 C 的刺激发生反应，肌钙蛋白-T 也可以发生同样的磷酸化作用，而蛋白激酶 C 是 α_1-肾上腺能刺激，启动了信号系统以后形成的（见图 7-14）。肌钙蛋白-T 这样的磷酸化作用引起的抑制性结果，和肌钙蛋白-I 磷酸化作用的效果是一样的。

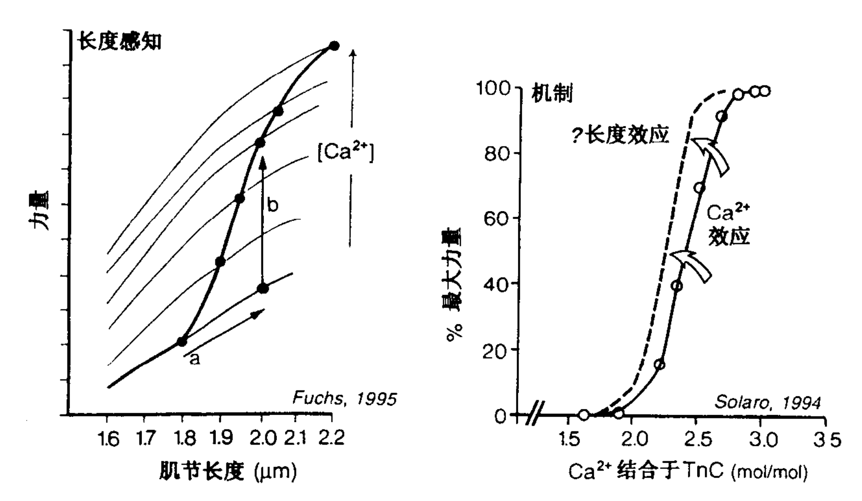


图 8-3 对 Starling 效应的细胞学水平的解释。收缩末期更大的纤维长度，产生更大的收缩力量。左图显示，陡峭的上升臂是如何用肌节长度和钙离子浓度的相作用来解的。人们认为，在任何给定的 Ca^{2+} 浓度下，舒张末期纤维长度的改变（左），根据 Starling 效应，都可以增加收缩力，而且在细纤维内引起协同性相互作用，后者导致 Ca^{2+} 对细纤维更大的结合。从而，会发生更大的力量（右），这要比只简单地根据纤维彼此重叠的变化而预期发生的力量要大得多（左）。右图显示，Ca^{2+} 和长度的效应，可以用肌钙蛋白 C（TnC）的性质以及钙对 TnC 的结合来解释。在去皮纤维标本中，随着更多的 Ca^{2+} 与 TnC 结合，可产生更大的力量。这里也有一个陡峭的关系，和左图相似。当纤维受到牵张，肌节变长时，在任何给定的结合于 TnC 的钙离子数目下，都有一个更大的力量产生，所以 TnC 已经变为对 Ca^{2+} 致敏。经允许，根据 Fuchs（1995）和 Solaro et al.（1992），进行了修改。

肌球蛋白轻链磷酸化作用　在儿茶酚胺刺激时，改变钙的反应性的另一个因素是肌球蛋白磷酸化的程度的变化。磷酸化发生于肌球蛋白调节性轻链（MLC-2）的丝氨酸-13 残基，MLC-2 是松散地结合于肌球蛋白重链上的（插图 3）。这个位点是由肌球蛋白轻链激酶所磷酸化的，此酶被钙调蛋白联合激活，而钙调蛋白是一个无处不在的钙结合蛋白质（Naim and Perry，1979）。对 β-肾上腺素能刺激发生反应，cAMP 可增加肌

球蛋白的磷酸化。这样增加的磷酸化可以促进心肌收缩性蛋白对钙的反应性（Morano et al.，1985；Resink and Gevers，1981），或有助于增加肌球蛋白（肌动蛋白的亲和力 Solaro，1992)。这个机制可以解释，为什么肾上腺素可以不依赖钙对收缩性蛋白质激活的程度，独立地增加横桥周期的速率（Hoh et al.，1988；Saeki et al.，1990)。

在血管平滑肌（图 8-4），收缩的调节仍然是依靠钙的作用，但这是通过一个不同的分子机制进行的。钙-钙调蛋白通过使肌球蛋白轻链磷酸化，激活肌球蛋白轻链激酶。这个反应对于发生血管收缩，是很重要的。

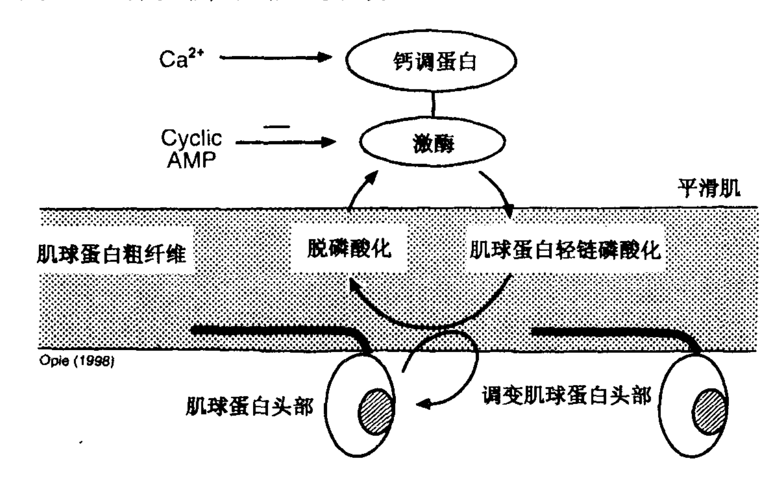


图 8-4 肌球蛋白轻链激酶。此酶在血管平滑肌收缩中起重要作用。虽然在心肌中，肌球蛋白轻链也可发生磷酸化，但激酶（肌球蛋白轻链激酶）不被 cAMP 抑制。这是和血管平滑肌最重要的区别。

肌球蛋白 ATPase 的调节

小结　　钙离子和肌钙蛋白 C 相互作用，启动细丝调节蛋白（肌钙蛋白 I 和原肌球蛋白）发生变化的连锁反应，其结果是肌球蛋白头部和肌动蛋白细丝上的结合位点发生相互作用，引起肌肉的缩短。钙的可得到性（availability）越大，产生的收缩力也越大(在限度内)。

钙对横桥周期的多种影响，已经强调说明过。第一，钙通过启动肌动蛋白 C，引起一个收缩周期（插图 4)。这样引起的横桥附着，其本身就是一种反馈机制，以增加肌钙蛋白 C 对钙的敏感性（图 8-1）（Hannon et al.，1992)。此外，增加钙浓度可促进肌球蛋白 ATPase 活性（Kuhm et al.，1990)。关于这个效应的机制，仍处于推测阶段，虽然大部分可用钙和肌钙蛋白-C 的相互作用进行解释。后一种意见和 Brenner (1988) 的工作相一致。他研究了一个等长（isometric）收缩模型，仔细保持肌节的稳定长度。在等张期（isotonic period）以后，力量增加的动力学使他作出结论认为，甚至有固定数目的横桥参与周期时，钙水平的增长也可以增加肌球蛋白 ATPase 活性和力量。另一个仍在进行估价的意见认为，钙可以间接地促进肌球蛋白轻链磷酸化，并从而把微弱附着的横桥，转变为强附着的产生力量的状态。

肌球蛋白 ATPase 的同工酶

ATPase 的活性是可以改变的，这是通过甲状腺中毒病（thyrotoxicosis）显示的。在这种情况下，既可以增加心肌肌球蛋白 ATPase 活性，又可增加收缩的速度。这个变化是一个胚胎期形式的肌球蛋白（即所谓 V_1 同工蛋白（isoprotein）是由不同的基因编码的）的再出现所引起的，它相对于 V_3 同工蛋白而增加（Samuel et al.，1983）。V_1 比 V_3 显然具有更大的催化活性，水解 ATP。还有一个杂合型（hybrid）同工蛋白 V_2，其催化活性居二者中间（见图 13-10）。这种具有相同功能（裂解 ATP，肌球蛋白的 ATPase），但其分子结构有变化的酶，名曰肌球蛋白同工酶（isoenzyme），或肌球蛋白同工型（isoform）（表 8-3）。有两种类型的肌球蛋白重链，即 α 和 β。它们之后可发生三种组合，α-α 和 β-β（同型二聚体［homodimers］），还有 α-β（异型二聚体［heterodimer］），这些各相当于 V_1（α-α），V_2（α-β）和 V_3（β-β）同工酶。增加小动物心室的负荷，可导致从功能域 β 肌球蛋白重链的变化（V_1 向 V_3 的转化），所以，收缩变慢，这在能量上有更高的效力。因此，大鼠心脏在负荷增加时，可以调档（gear change）（图 8-5）。在人类，正常的同工酶是 β 型的，所以，心脏已经在低档工作，而且调档的潜力很小。心房属于例外情况，在正常情况下，其肌动蛋白是 α-α 型，甚至在人类也是一样，在机械性超负载时，可以转化为 β-β 型（V_3 同工型）（Callens-E1 Amrani et al.，1989）。

表 8-3　收缩蛋白的同工型和机械性超负载效应

	胎儿和新生儿	正常成年	机械性超负载心衰
肌球蛋白			
心室重链[a]	β=α（$\beta=V_3$，$\alpha=V_1$）	α>β（大鼠）	β=α（大鼠）
		β> α（人）	不变
心房重链[b]	α	α（人类）	β（人类）
心室轻链-1[c]	A 和 V 型	V 型	A 和 V 型
心室轻链-2[d]	无资料	LC2/LC1，比：1∶1	比例减低
心室肌钙蛋白 I[e]	InIc	TnIc	TnIc
	TnTs		
心室肌钙蛋白 T[f]	TnT_1	TnT_1	增加
	TnT_{2-4}	TnT_2（4%）	TnT_2（12%）
心室肌动蛋白[g]	骨骼肌和平滑肌 α-蛋白	胎儿型减低	胎儿型增加（大鼠）

A：心房；V：心室；LC：轻链；C：心肌的；S：骨骼肌的。

[a] Mercadier et al.，Circ Res 1983；53：52.

[b] Mercadier et al. J Am Coll Cardiol 1987；9：1024.

[c] Nakao et al.，Circulation 1992；86：1227.

[d] Margossian et al.，Circulation 1992，85：1720.

[e] Sasse et al.，Circ Res 1993；72：932.

[f] Anderson et al.，Circ Res 1991；69：1226.

[g] Schvvartz et al .，Circ Res 1986；59：551.

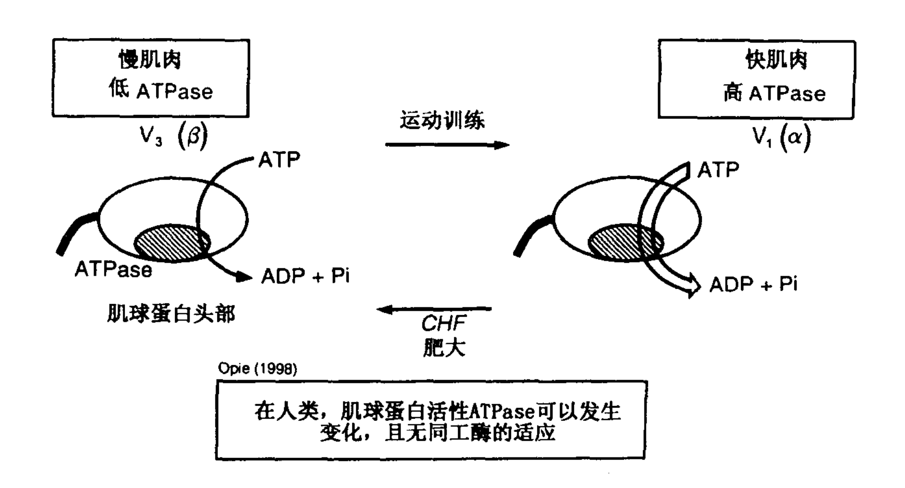


图 8-5 肌球蛋白同工酶假说。当肌球蛋白 ATPase 活性高（V1 型）时，ATP 裂解为 ADP 和 Pi 的速率更高，促进桥联周期。在大鼠，通过激烈的运动，可促进慢的 V3 向快的 V1 转变。与此相反，实验性阻性心力衰竭（congestive heart failure）（CHF）或心肌肥大，减低 V1 的百分率，增加 V3 的百分率。在人类，并无见证说明，在心衰时从快型向慢型的转变，因为主要的生理型已经是 β 或 V3（慢）型的。详情参见表 8-3。

肌球蛋白 ATPase 和收缩速度

因为横桥周期和 ATP 裂解速率是相关的（图 8-5），所以肌球蛋白 ATPase 活性常和肌肉收缩速度（或速率）相关，这就毫不奇怪了。这种相关性可以解释实验模型中机械性超负荷引起的同工酶变化的效应。在人类患病的心脏，收缩速率减低，但无肌球蛋白 ATPase 的变化。甚至人工促进肌球蛋 ATPase 活性达 1 000 倍，对 ATPase 活性也不引起任何缺陷（Lauer et al.， 1989）。因此，在这种人类心脏中，应当有肌球蛋白 ATPase 以外的因素，与收缩性不佳有关。

肌节长度和收缩活性

已做了许多尝试以期解释，改变肌节长度时乳头肌的长度-张力关系模型（length-tension relationship）。当肌节的长度增加时，张力也达到某一最大值，这个形式与静脉回流增加时，整个心脏工作增加大致相似（Starling 定律）。在这两种情况下，收缩力是长度依赖性的。因此，不同程度的肌节牵张，和不同程度的肌动蛋白和肌球蛋白的重叠，有可能解释 Starling 曲线的上行臂和下行臂（见图 12－5）。然而，没有哪一个臂可以很容易地用这些因素解释。

Starling 曲线的上行臂　心肌急剧上升的张力-长度关系，尚不能很容易地用肌动蛋白-肌球蛋白重叠程度的变化来解释。与之相反，在骨骼肌，纯粹的几何学因素，例如肌动蛋白-肌球蛋白重叠的程度，就可以解释力量-张力曲线的缓慢上升臂。为了解释心脏中的模式，目前提出的机制是长度依赖性激活作用（length-dependent activation），

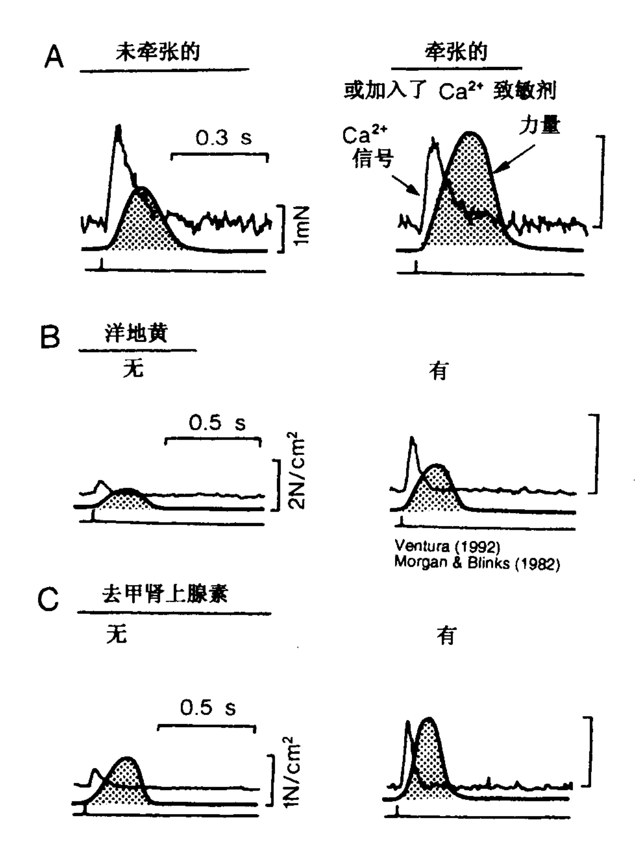


图 8-6 细胞内钙和收缩。牵张效应（A）和两种促收缩能干扰效应（B和C）之间的对比。通过牵张增加收缩力量并不伴有钙的任何增加，所以牵张是一种钙致敏作用。在（B）由洋地黄或去甲肾上腺素（C）引起力量的增加，是由于增加细胞内自由该离子，所以促收缩能性干扰，可以增加钙瞬变（Calcium transient）。一个钙致敏药物，和牵张一样，在胞质溶胶钙无任何变化时可引起更大的收缩力。数据来自 Ventura et al.，Cirt Res 1992；70：1081；Morgan and Bliuks. Can J Physiol Pharmacol 1982；60：520～528. 连续线：力量；噪声线：电刺激的猫乳头肌水母发光蛋白发的冷光(aequorinluminescence)；标准条带：力量(N)或张力(N/cm^2)；Lmax：最大发光信号。

当肌节长度增加到某一最大值时，肌丝对钙也变得更为敏感（图 8-3）。在完整的乳头肌，牵张引起力量极大的增长，而细胞内自由钙离子的瞬变并不增加（图 8-6）。虽然牵张引起的对钙敏感的增加机制可能是多因素的，但两个受到赞同的意见是：①牵张作用以尚未阐明的机制，增加肌钙蛋白-C 对钙的亲和性（Allen and Kentish，1988）和②牵张引起肌节变薄（见图 12-8），促进肌动蛋白和肌球蛋白之间相互作用的数目（Hancock et al.，1993；McDonald and Moss，1995）。在技术上，这个假说认为，减少肌动蛋白和肌球蛋白侧面之间的距离，可以缩小肌丝之间的格栅空间（lattice space）排列，从而增加肌动蛋白-肌球蛋白相互作用的可能性（McDonald and Moss，1995）。这样就认为，通过激活最靠近的横桥，甚至可以启动更多的横桥发挥作用（图 8-1）。相当于力

量的增加，不但有更多的横桥发生相互作用，而且肌球蛋白 ATPase 活性也见增加（Kuhn et al.，1990）。从而，根据目前的概念，长度-依赖性力量的变化和收缩活性的促收缩能性变化，在它们所诱导的变化之中，可能具有基本的相似性（图 8-7）。

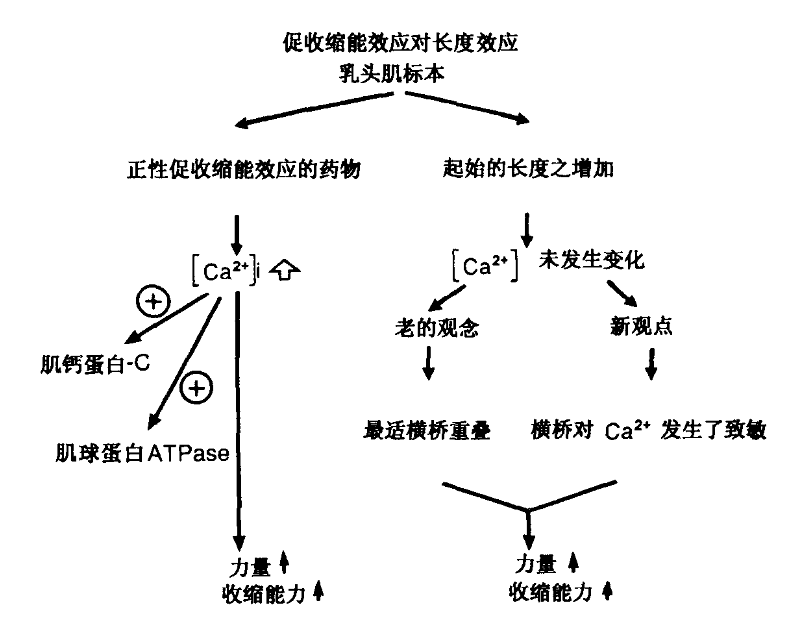


图 8-7　收缩性组织结构对长度的敏感性。这个图解以为关于"最适（optimal）"横桥重叠的老的观念已被抛弃。现在已经清楚的是横桥长度（cross bridge length）帮助心肌纤维对钙致敏，从而可以解释，对纤维的牵张发生反应时，心搏力量和收缩能力的增加。

Starling 曲线的下降臂　在骨骼肌，季节长度和力量的增加之间的关系，大致呈钟形（Gordon et al.，1996）。肌节长达约为 2.2μm 时力量达到最大值（见图 12-6）。在更大的肌节长度，力量下降，因为肌动蛋白和肌球蛋白的重叠减少。然而，这个型式不能解释在衰退的全心脏中，Starling 曲线的下降臂。其原因如下，首先，在心脏肌节的长度甚至在舒张状态下，也很少超过 2.2～2.4μm（Ross et al.，1971）。细胞周围的胶原和连结性纤维，如肌联蛋白，使心脏具有高度的静息强直性（resting stiffness），对抗肌原纤维的牵张。在显然超牵张的区域，全部纤维或肌原纤维都已彼此滑落。更确切地说，对衰退的心脏下降臂的解释在于左心室腔大小的异常，例如，由二尖瓣回流所引起的变化。

阻性心力衰竭和心肌病

同工型的变化　一般讲来，随着心肌发生机械性超负荷，收缩性蛋白的各种同工型可回复到更为胎儿期的类型（表 8-3）。虽然这些变化具有很大的理论兴趣，但在目前，在衰退的人类心脏减弱的收缩活性中，上述任何一种变化能有多大的意义，仍有疑问。看来问题在于，在钙-调节性细胞器中发生了一系列的变化，其中也包括肌质网的变化（见第 16 章）。

正性促收缩能作用 引起心脏收缩力特异性增加的药物名正性促收缩能性药物(positive inotropic drugs)(希腊文：*inos*，纤维，*tropo*，活性)(表 8-4)。最早的已知的促收缩能性药物是洋地黄(digitalis). 以前是从一种植物的叶子提取的，现在是合成的地高辛(digoxin)，它常用于治疗严重的心力衰竭。它可抑制钠泵(见图 4-27)，这可以增加内部钠，促进钠-钙交换和增加内部钠。自然的儿茶酚胺类去甲肾上腺素和肾上腺素，通过形成 cAMP 增加收缩性(见图 7-16)。当 cAMP 的裂解被名曰磷酸二酯酶抑制因子类的特异性药物所抑制时，也可以产生同样的效应。这类药物增加心肌 cAMP 水平，可引起心率不齐和增加病人的心搏率，所以目前这类药物的应用日益减少(见图 20-11)。

表 8-4 增加心肌收缩性能(正常促收缩能性)药物

药　物	受　体	效　应
洋地黄(地高辛)	Na^+/K^+ ATPase(钠泵)	增细胞质溶胶钠，从而增加钙(通过 Na/Ca 交换)
儿茶酚胺类(NE+E；iso)[a]	β-肾上腺素能性，通过 G_S 和腺苷酸环化酶联系	增加胞质溶胶 cAMP；正性促收缩能性；促松弛能性[b]；心动过速，血管扩张
PDE 抑制因子(milrinone，及其他)	无	抑制 cAMP 之裂解
钙致敏因子	无	横桥对钙的敏感性增加

PDE：磷酸二酯酶(phosphodiesterase)；NE：去甲肾上腺素；E：肾上腺素；iso：异丙基肾上腺素。
[a]见图 7-2。
[b]见图 7-17。

表 8-5 心肌中钙敏感性的调变作用(modulation)[a]

调变作用[b]	效应[b]
肌节长度增加	+
调节性肌球蛋白轻链磷酸化	+
肌钙蛋白 I 或 T 的磷酸化	−
缺血	
酸中毒	−
无机磷酸	−
新心肌张力(cardiotonic)药物(钙致敏因子)	
Pimobendan 及其他	+

[a]见 Ruegg (1992)；表 7-2。
[b]心肌纤维钙敏感性的增加(+)或减少(−)，这是在去皮的心肌标本或在体内测量的。此处的钙敏感性是指 pCa(Ca^{2+}浓度的负对数)，包括去皮纤维标本半-最大激活(half-maximal activation)。

钙致敏性药物 这类正性促收缩能性药物是新设计的，尚未临床应用。这类正性促收缩能性药物通过增加收缩性蛋白对钙的反应，促进心力的增加(表 8-5)。其中一种药物名 levosimendan，与肌钙蛋白 C 结合，靠近其调节功能域，并可使肌钙蛋白 C 稳定于其与钙结合的构型，而发挥其药理作用(Edes et al.，1995)。在高剂量时，这类药物具有几种其他作用，例如，抑制磷酸二酯，引起 cAMP 活性增加(Edes et al.，1995；Schmied et al.，1991)。所以，对于心脏收缩力的调节，不仅可以通过普通促收缩能性

药物引起的胞浆内自由钙浓度改变来进行，也可以通过改变肌纤维对钙的敏感性来进行，这是对牵张或钙致敏性药物发生反应而引起的（表 8-5）。

肥大性心疾病 在这个遗传性变化中，β-肌球蛋白重链有一个氨基酸的基因发生突变（错义，missense）（Cuda et al.，1993）。其头部或头/颈区受影响。有假说认为，某些纤维的肌球蛋白的功能减低可引起其他纤维发生肥大，虽然现在还很难看到，这些分子水平的变化如何能解释在这种情况下心脏全部的超收缩状态。

缺血和肌纤维

当冠状血流变得太低时，例如缺血时，肌纤维对钙发生脱敏。有几种因素起作用（见表 17-1），然而，其中最重要的因素是氢离子浓度的增加和无机磷酸盐的增加（Allen and Orchard，1987）。

强直状态和缺血性挛缩 长期缺血的心脏可以变得僵硬和产生缺血性挛缩（ischemic contracture）。在这些情况下，横桥在低钙浓度下，不再受抑制，但肌动球蛋白 ATPase（actomyosin ATPase）活性和力量的产生被加强（Winegrad，1979）。这个变化之所以发生，是因为在缺血状态所特有的低 ATP 浓度和高胞质溶胶钙水平的情况下，横桥不再被 ATP 所占据，而变为长期的附着状态，因此形成了所谓强直性横桥（rigor crossbridge）。换言之，肌球蛋白头部的主要形式是处于强固依着状态，即屈曲状态（插图 5E）。这些横桥对细丝发生协同效应，增加其对钙的敏感性（Guth and Potter，1987）。所以，力量的产生会远远超过只有钙离子浓度增加所能引起的程度（Allen et al.，1984；Allshire etal.，1987）。过高的力量的发展，随后可引起超挛缩状态（hypercontracture），这时对肌纤维膜造成过度张力，以致产生微病灶（microlesions），引起泄漏，使细胞外钙可侵入细胞。然而，在缺血时内部钙的增加，可远在肌纤维膜破裂以前发生。例如，在几分钟内，供应肌质网钙吸收泵的能量缺乏，可直接增加胞质溶胶中的钙。钠-钾泵也是需要能量的泵，随后变为抑制状态，引起细胞内钠水平增加，随后钠-钙交换使钙进入。而且，在部分去极化情况下，钙通道可保持开放状态。“石心”（“stone heart”）这个词，就是用来形容严重的不可逆性超挛缩状态的。

肌酸激酶（creatine kinase）和肌球蛋白 ATPase 线粒体中产生的 ATP，在正常情况下，输送给肌球蛋白 ATPase，是间接通过涉及磷酸肌酸（phosphocreatine）的穿梭通道进行的（见图 11-15）。肌酸激酶（CK）把磷酸肌酸再变回为 ATP，此酶的位置靠近肌节 A 带，此处含有肌球蛋白 ATPase。所以人们认为，这个酶的作用是把 ATP 传给 ATPase。在缺血时，这个有关的 CK 同工酶（A 带-CK）从 A 带扩散到 I 带，以后再扩散到细胞之外（Otsu et al.，1993），因此，细胞内能量传递受到损害。这些反应都发生于不可逆性缺血损伤。

心肌梗死时肌钙蛋白的释放 当细胞膜受到严重损伤时，肌钙蛋白可被释放，例如，在发生心肌梗死时（见图 18-10）。它在血液中增加很快，并且是对心肌有特异性的。

总 结

1. **横桥周期** 支持心脏收缩活性所需的能量，来自位于肌球蛋白头部 ATPase 对 ATP 的水解。在舒张期，肌动蛋白和肌球蛋白之间产生力量的反应被压制。这是因为肌钙蛋白 I 所起的抑制作用，它是肌钙蛋白复合物的一个组成部分。在收缩期，当钙供应于肌钙蛋白-C 时，肌钙蛋白 I 的抑制作用被克服，随之肌动蛋白和肌球蛋白即可发生相互作用。肌动蛋白和肌球蛋白相互作用的物理特点包括几个步骤，在其中依附状态的肌球蛋白头部产生心搏力量时，拉动肌动蛋白细丝朝向肌节中心移动一个甚小的距离。以后肌球蛋白头部再进行脱离和依附反应，重复横桥周期。肌球蛋白头部从肌动蛋白的脱离，是当 ATP 结合于头部特殊的口袋结构时发生的。以后，ATP 被水解为 ADP 和 Pi，同时，这个口袋结构的形状也发生变化。当 Pi 离开头部时，肌球蛋白头部进一步发生分子构型的变化，启动心搏力量的产生。在一次心搏动时，随着胞质溶胶钙浓度增高达到峰值，通过增加越来越多的横桥周期，引起张力的增加。在此以后，随着钙浓度降低，从而横桥活性消失，引起舒张。在某一个单独的横桥周期发生脱离时，张力是通过此时仍呈附着状态的其他横桥维持的。
2. **肾上腺素能受体的刺激增强横桥的相互作用** 首先，通过 L-通道，有更多的钙离子进入，伴有更多的钙从胞质网释放，以便和更多的肌钙蛋白 C 相反应。此外，横桥反应以更快的速率进行。这部分是由于胞质溶胶中钙的量和速率的增加，直接作用于横桥动力学的结果。另一部分是由于 cAMP 的增加，作用于轻链，帮助调节肌球蛋白 ATPase 活性所起的间接结果。
3. **肌节长度和力的产生** 在心肌中，这些因素之间没有简单的关系。以前，关于肌动蛋白和肌球蛋白最适或不充分重叠的概念是错误地根据骨骼肌的模型提出的，现在已被牵张激活（stretch activation）的概念所代替。这个概念认为，牵张肌原纤维可增其对当前钙离子浓度的敏感性，这是通过改变肌动蛋白和肌球蛋白边侧之间的距离而达到的。新的正性促收缩能类药物，钙致敏性药物的作用也和胞质溶胶中钙水平的任何变化没有关系，但它们大概具有不同的分子作用方式，例如，稳定肌钙蛋白-C 的分子构型。
4. **持久性强直结合**（Permanent rigor bonds） 在严重的长期缺血时，ATP 总水平下降。这时没有充分 ATP 以打开肌球蛋白和肌动蛋白的强直性结合，导致发生“石心”状态。

致谢：德国，海得堡，J. Caspar Rüegg 教授提供了许多建议，特致谢意。

复习题（大学生用）

1. 描述基本的横桥周期。
2. 列出主要心肌收缩性蛋白的特征。
3. 为什么 ATP 对心肌收缩是重要的？心搏能否发生于不利用 ATP 时？
4. 描述钙离子增加心肌收缩力的各种机制。

5．什么是肌球蛋白 ATPase？它的同工酶是什么？它们的重要性何在？

复习题（进修生用）

1．胞质溶胶中钙离子浓度的增加是怎样触发收缩周期的？这和哪些收缩性蛋白有关系？
2．在收缩周期中，ATP 是如何裂解的。ATP 与肌球蛋白头部的结合是如何影响肌球蛋白分子构型的？对心肌收缩和弛张的后果是什么？
3．肌球蛋白轻链磷酸化作用，在调节一种肌肉中起重要作用，是哪一种？为什么？
4．用心肌收缩性蛋白解释 Starling 定律上行臂。
5．钙致敏性药物是如何工作的？在理论上，它们是如何避免胞质溶胶钙超负荷引起的某些有害影响的？
6．什么是缺血性挛缩？

参考文献

1. Allen DG, Eisner DA, Orchard CH. Factors influencing free intracellular calcium concentration in quiescent ferret ventricular muscle. *J Physiol (Lond)* 1984;350:615–630.
2. Allen DG, Kentish JC. Calcium concentration in the myoplasm of skinned ferret ventricular muscle following changes in muscle length. *J Physiol* 1988;407:489–503.
3. Allen DG, Orchard CH. Myocardial contractile function during ischemia and hypoxia. *Circ Res* 1987;60:153–168.
4. Allshire A, Piper M, Cuthbertson KSR, Cobbold PH. Cytosolic free Ca^{2+} in single rat heart cells during anoxia and reoxygenation. *Biochem J* 1987;244:381–385.
5. Babu A, Scordilis SP, Sonnenblick EH, Gulati J. The control of myocardial contraction with skeletal fast muscle troponin-C. *J Biol Chem* 1987;262:5815–5822.
6. Brenner B. Effect of Ca^{2+} cross-bridge turnover kinetics in skinned single rabbit psoas fibers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3265–3269.
7. Callens-El Amrani F, Swynghedauw B. Transitory and permanent changes in gene expression in response to cardiac overload. Physiological and pharmacological relationships. A review. *Cardiovasc Drug Ther* 1989;3:947–958.
8. Cuda G, Fananapazir L, Zhu W-S, Epstein ND. Skeletal muscle expression and abnormal function of β-myosin in hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1993;91:2861–2865.
9. Edes I, Kiss E, Kitada Y et al. Effects of levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin-C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca^{2+} sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res* 1995;77:107–113.
10. Fisher AJ, Smith CA, Thoden J. Structural studies of myosin: Nucleotide complexes: a revised model for the molecular basis of muscle contraction. *Biophys J* 1995;68(suppl):19–28.
11. Fuchs F. Mechanical modulation of the Ca^{2+} regulatory protein complex in cardiac muscle. *NIPS* 1995;10:6–12.
12. Gordon AM, Huxley AF, Julian JF. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J Physiol (Lond)* 1966;184:170–192.
13. Guth K, Potter JD. Effect of rigor and cycling cross-bridges on the structure of troponin C and on the Ca affinity of the Ca-specific regulatory sites in skinned rabbit psoas fibers. *J Biol Chem* 1987;262:13627–13635.
14. Hancock WO, Martyn DA, Huntsman LL. Ca^{2+} and segment length dependence of isometric force kinetics in intact ferret cardiac muscle. *Circ Res* 1993;73:603–611.
15. Hannon JD, Martyn DA, Gordon AM. Effects of cycling and rigor crossbridges on the conformation of cardiac troponin C. *Circ Res* 1992;71:984–991.
16. Helmes M, Trombitas K, Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes. *Circ Res* 1996;79:619–626.
17. Hoh JFY, Rossmanith GH, Kwan LJ, Hamilton AM. Adrenaline increases the rate of cycling of cross-bridges in rat cardiac muscle as measured by pseudo-random binary noise-modulated perturbation

analysis. *Circ Res* 1988;62:452–461.
18. Holroyde MJ, Robertson SP, Johnson JD, et al. The calcium and magnesium binding sites on cardiac troponin and their role in the regulation of myofibrillar adenosine triphosphatase. *J Biol Chem* 1980;255:11668–11693.
19. Huxley HE. Sliding filaments and molecular motile systems. *J Biol Chem* 1990;265:8347–8350.
20. Irving M, Lombardi V, Piazzesi G, Ferenczi MA. Myosin head movements are synchronous with the elementary force-generating process in muscle. *Nature* 1992;357:156–158.
21. Katz AM. Role of the contractile proteins and sarcoplasmic reticulum in the response of the heart to catecholamine: a historical review. *Adv Cyclic Nucl Res* 1979;11:303–343.
22. Kuhn HJ, Bletz C, Ruegg JC. Stretch-induced increase in the Ca^{2+} sensitivity of myofibrillar ATPase activity in skinned fibres from pig ventricles. *Pflugers Arch* 1990;415:741–746.
23. Lauer B, Van Thiem N, Swynghedauw B. ATPase activity of the cross-linked complex between cardiac myosin subfragment 1 and actin in several models of chronic overloading. *Circ Res* 1989;64:1106–1115.
24. Lymn RW, Taylor EW. Mechanism of adenosine triphosphate hydrolysis by actomyosin. *Biochemistry* 1971;10:4617–4624.
25. McDonald KS, Moss RL. Osmotic compression of single cardiac myocytes eliminates the reduction in Ca^{2+} sensitivity of tension at short sarcomere length. *Circ Res* 1995;77:199–205.
26. Morano I, Hofmann F, Zimmer M, Ruegg JC. The influence of P-light chain phosphorylation by myosin light chain kinase on the calcium sensitivity of chemically skinned heart fibers. *FEBS Lett* 1985;189:221–224.
27. Morano I, Ritter O, Bonz A. Myosin light chain-actin interaction regulates cardiac contractility. *Circ Res* 1995;76:720–725.
28. Nairn AC, Perry SV. Calmodulin and myosin light chain kinase of rabbit fast skeletal muscle. *J Biochem (Tokyo)* 1979;179:89–97.
29. Otsu N, Yamaguchi I, Komatsu E, Miyazawa K. Changes in creatine kinase M localization in acute ischemic myocardial cells. *Circ Res* 1993;73:935–942.
30. Rayment I, Holden HM. The three-dimensional structure of a molecular motor. *TIBS* 1994;19:129–134.
31. Rayment I, Holden HM, Whittaker M. Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction. *Science* 1993;261:58–65.
32. Resink TJ, Gevers W. Altered adenosine triphosphatase activities of natural actomyosin from rat hearts perfused with isoprenaline and ouabain. *Cell Calcium* 1981;2:105–123.
33. Ross J, Sonnenblick EH, Taylor RR, et al. Diastolic geometry and sarcomere length in the chronically dilated canine left ventricle. *Circ Res* 1971;28:49–61.
34. Ruegg JC. Towards a molecular understanding of contractility. *Cardioscience* 1990;1:163–167.
35. Ruegg JC. *Calcium in Muscle Activation. A Comparative Approach.* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1988.
36. Saeki Y, Shiozawa K, Yanagisawa K, Shibata T. Adrenaline increases the rate of cross-bridge cycling in rat cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1990;22:453–460.
37. Samuel J-L, Rappaport L, Mercadier J-J, et al. Distribution of myosin isoenzymes within single cardiac cells. An immunohistochemical study. *Circ Res* 1983;52:200–209.
38. Schmied R, Wang G-X, Korth M. Intracellular Na^+ activity and positive inotropic effect of sulmazole in guinea pig ventricular myocardium. Comparison with a cardioactive steroid. *Circ Res* 1991;68: 597–604.
39. Solaro RJ. Myosin and why hearts fail. *Circulation* 1992;85:1945–1947.
40. Squire JM. In: The Structural Basis of Muscular Contraction. New York: Plenum, 1981;471–521.
41. Trombitas K, Jian-Ping J, Granzier H. The mechanically active domain of titin in cardiac muscle. *Circ Res* 1995;77:856–861.
42. Winegrad S. Electromechanical coupling in heart muscle. In: Berne RM, Sperelakis N, Geiger SR (eds). *The Cardiovascular System.* Bethesda: American Physiological Society, 1979;393–428.

第9章

血管平滑肌和血管内皮

血管是一个复杂的器官，它能感受环境的变化，把信号传导到血管内的细胞或其周围组织，并可合成局部介质，引起功能性或结构性反应。

Dzau et al., 1993

心脏是喷射血液的器官，血管是接纳血液的器官。血管持续性收缩的程度（或其张力）可调节周缘血管的阻力，也是心脏负荷的一个主要方面（后负荷，afterload）。心脏的射出量和血管对这个射出量的阻力之间的相互作用决定血压，这是血管生理学和血管病理学讨论较少的一个领域（见图2-14）。

动脉张力也可调节到达组织的血量，例如在运动锻炼时，动脉血管必须明显扩张，以输送足够的氧和燃料，到达运动的肌肉。考虑到这些问题，可以认为，血管已经适应了它的两重功能，这是通过以下机制完成的：(1) 收缩机制，它发生反应要比心脏慢得多，且可发生各种反应以维持其张力，和 (2) 反应机制，针对平时形成的或运动时释放的代谢产物，对身体的代谢需要作反应。此外，同样也很清楚的是，在严重物理性损伤时，血管必须能够封闭自己，以免过度的血液丢失，而且这个保护作用必须保证在正常生理情况下，不致引起血管堵塞（表9-1）。

表9-1　周缘血管的功能

1. 管道功能：从心脏送血液到毛细血管，再返回心脏
2. 调节动脉张力和周缘血管阻力
3. 调节进入肌肉和其他组织的血流
4. 对创伤性损害做出反应，发生血管收缩和止血的作用
5. 对腔内压力持续性增加做出反应：生长和过度生长（肥大）

为了达到这些目的，血管要发生很复杂的反应，这就是现在将要讨论的内容。

血管的结构

内皮　动脉由三个基本层次组成：血管内膜（intima），血管中膜（media）和血管外膜（adventitia）（图9-1）。内皮（eudothelium）是 血管内膜层最重要的结构，它含

有一单层的薄细胞，在调节循环方面有很高的活性（图 9-2)。它产生许多血管活性物质，包括：(1)内皮-来源的松弛因子（endothelium-derived relaxation factor）（EDRF)，与氧化氮很相似；(2) 内皮素（endothelin)，是一个强力的血管收缩因子；(3) 血管紧张肽Ⅰ（angiotensinⅠ)，可能还有血管紧张肽Ⅱ（Veltmar et al.，1991)，和（4）复杂的环状化合物，前列腺素（prostaglandins)，例如血管舒张因子前列环腺素（prostacyclin)（PGI_2）和血管收缩因子血栓烷 A2（thromboxane A2)。这些和其他重要的功能总结为表 9-2。通过一个有力的抗血小板效应，持续分泌氧化氮，有助于防止血小板在内膜沉积，而血小板在内膜的沉积是在各种动脉疾病的早期发生的（见本章后面的叙述)。

表 9-2 血管内皮的功能

释放血管扩张因子
EDRF（来源于内皮的弛缓因子，endothelium-derived relaxation factor)，氧化氮
前列环素
缓激肽（bradykinin)
释放血管收缩因子
内皮素
血管紧张肽Ⅰ（可能还有血管紧张肽Ⅱ）
前列环素和血栓烷
抗凝集效应
通过氧化氮和前列环素发挥作用
防止血液凝固
抗血栓性表面
免疫功能
对免疫活性细胞提供抗原
分泌白细胞介素Ⅰ（一种 T 细胞诱导因子)
酶活性
血管紧张肽转换酶（把血管紧张肽Ⅰ转变为血管紧张肽Ⅱ）
对血管平滑肌的生长信号
EDGF 分泌（内皮细胞来源的生长因子，endothelium-derived growth factor)
肝素样生长抑制因子（heparin-like inhibitors of growth)
对血管平滑肌的保护作用
把血管收缩性刺激转变为血管扩张性刺激需要内皮的完整性

现在的概念是，内皮是一个具有很高活动性的器官，覆盖着巨大的表面区域，约为 1 000m^2 以上（Zilla et al.，1993)，持续地合成并释放各种分子，它们都对调节动脉的张力发挥作用。“内皮的作用是血管内部的一种机械性受体（mechanoreceptor)，它可感知血流和血压的变化，并相应地调变血管的张力。”(Gibbons and Dzau，1990)。

内皮细胞分布在一层基底膜（basement membrane）上，由内弹力板（internal elastic lamina）和平滑肌细胞隔离。内弹力板含一层弹力纤维，具有很大的开口，是可以供代谢产物，生长因子和移动性细胞朝两个方向渗透。

血管中膜（Tunica melia）和血管平滑肌细胞　　这是动脉壁的中层（图 9-1）。它的两个主要成分是：(1) 平滑肌细胞，它们对适当的刺激发生收缩反应，使动脉直径变窄，和 (2) 支持性基质，它们结合肌细胞成为束状，并保持它们在动脉壁按正确的方向排列。在小的肌肉小动脉（小口径动脉，直径小于 1mm），这些平滑肌细胞对胞质溶胶内钙浓度的增加发生反应，进行收缩，从而减少小动脉腔的直径，这可以增加周缘血管的阻力，引起血压升高。

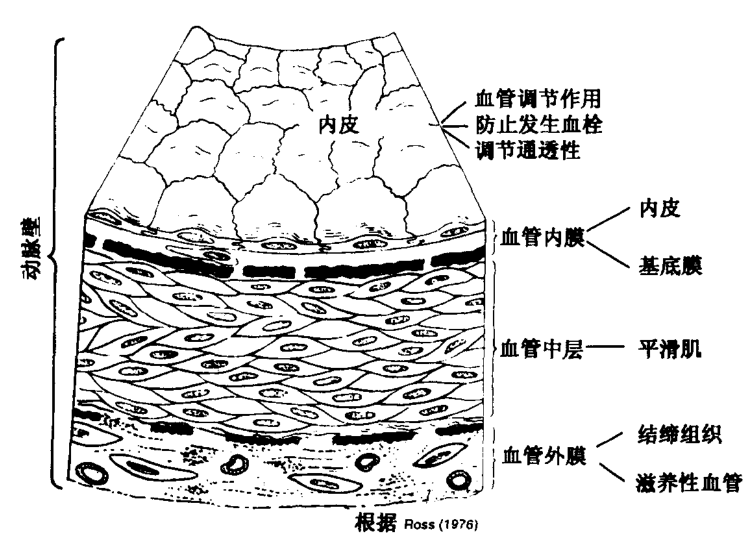


图 9-1　正常肌性动脉的组织结构。本图着重显示内皮、平滑肌细胞和纤维组织的不同功能。经允许，根据 Ross and Glomset (1976) 修改。

基质　　血管中层的基质（matrix）和血管外膜一起决定动脉的机械性状。首先，基质和肌细胞的比例不同。在起通道作用的大的动脉，例如主动脉及其主要分支，弹性蛋白（elastin）是基质的最重要成分；在最大的血管，例如主动脉，它是动脉壁的主要成分。在主动脉壁，当血液从左心室快速喷出时，弹性蛋白可使主动脉扩张，随后，在舒张期弹性反冲作用有助于驱动血液向前流动，从而保持舒张期血压。这就是主动脉弹力层的血压均衡功能（pressure-equalizing function）（见图 1-8）。

弹性蛋白的弹性　　可以用它的憎水特性来解释。在弛张状态时，重要的憎水区域和细胞外空隙周围的水接触最少。在牵张状态时，与水的接触增加，同时憎水区域发生反应使纤维回复其原来的长度。从前弹性蛋白（proelastin）合成弹性蛋白是机械刺激诱发的，而弹性蛋白的降解则在老年期加速。

胶原蛋白（collagen，或胶原）　　是基质的另一个主要结缔组织蛋白和见于心机的胶原蛋白结构甚为相关。胶原蛋白是中层的重要成分。虽然因血液的作用，管腔内压力较高，但胶原蛋白能帮助保持血管的形状。所以胶原蛋白具有很高的牵拉性质，它在中层的分布方式使动脉对管腔内压力具有很高的抵抗力。不同型别的胶原蛋白对机械拉力有不同的反应。Ⅰ型和Ⅱ型胶原蛋白在血管中膜最为普遍，含直径约为 20～90 nm 的纤维。Ⅲ型胶原蛋白弹性最高，而Ⅳ型胶原主要见于血管内膜，Ⅴ型胶原位于动脉壁的基底膜。

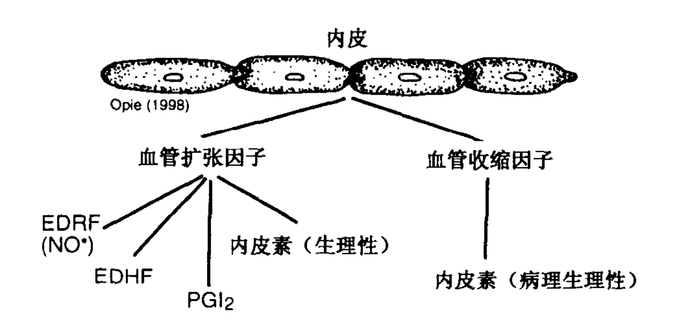


图 9-2 内皮在血管调节中的作用。在生理状态下，它产生血管弛张因子，例如 EDRF，现在认为这是氧化氮。在血管发生损伤时，内皮素引起血管收缩，而不是生理性血管扩张。

其他基底蛋白　为糖蛋白（glycoproteins）包括纤连蛋白（fibronectin），是生物学“黏胶”，糖胺聚糖（glycosaminoglycans）（GAG），为亲水性的，形成的聚合物，组成一个胶质，其中既含有电解质，也含有透过血管壁，通往各种组织的小分子。

血管外膜（adventitia）　这是包被于血管外的膜，通过外弹力层（external elastic lamina）与中层相隔。在此处可见通向动脉壁的血管（血管滋养管，vasa vasorum），还有淋巴管和自主神经纤维，以控制动脉张力。在组织学上，可见此层含有胶原蛋白、纤维母细胞（fibroblasts），除血管外还有少数肌细胞。在大的通导性动脉，其外膜甚薄，中膜的弹力层甚为明显。小的肌肉动脉是外周血管阻力的主要部位，血管外膜较厚，尤其是它的内层。

血管平滑肌的收缩机制

许多细胞反应都和在心肌收缩周期中已经描的反应极为相似：钙的进入，钙诱导的钙从肌质网的释放，胞质溶胶内自由钙浓度增加，钙和肌球蛋白腺苷三磷酸酶（ATPase）相反应，随后钙被肌质网吸收和过剩的钙通过排出通道的释放。然而，这里也有许多重要区别。

血管平滑肌和心肌的某些主要代谢区别，列举如下：

1. 在收缩周期的心脏和周缘血管平滑肌，cAMP 的效应必有主要区别。β-刺激引起心肌收缩，周缘血管扩张（图 9-3）。
2. 去极化作用对启动血管平滑肌的收缩周期并不重要，因为它可以被肌醇三磷酸（inositol trisphosphate）（Ins1，4，5-P_3 or Ins P_3 or IP_3）引起的肌质网增加钙的释放所诱发。肌醇三磷酸是某些血管收缩性刺激，例如 α_1-肾上腺素能兴奋剂和血管紧张肽Ⅱ（angiotensin Ⅱ）的第二信使。
3. 周缘动脉的收缩是张力性（保持张力）的，而心肌收缩时间短，产生相当大的力量。所以在这两种肌肉中胞质溶胶钙水平和力量的产生之间的关系可能不同。
4. 在周缘血管肌，肌动蛋白细丝缺少肌钙蛋白-C，所以钙对肌球蛋白-肌动蛋白相互作用的调节必定通过不同的钙受体。更确切地说，钙离子与钙调蛋白（calmodulin）结

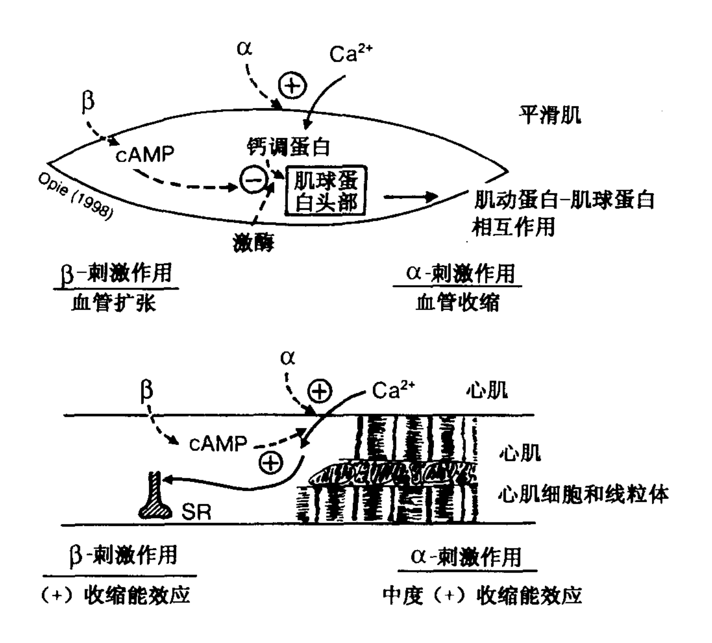


图 9-3 血管平滑肌和心肌收缩机制的对比。注意：在心肌 β-刺激通过增加 cAMP，促进钙离子的进入并摄入肌质网，引起正性收缩能效应。与之相反，β-刺激引起血管扩张，这是通过对肌球蛋白轻链激酶的抑制作用完成的，此酶使肌动蛋白-肌球蛋白相互作用。α-刺激在血管平滑肌中，通过增加钙的进入，激活钙调蛋白以及肌动蛋白-肌球蛋白的相互作用，在心肌中，有一个相同的系统对 α-刺激发生反应，但要弱得多。

合，形成钙-钙调蛋白，促进肌球蛋白头部轻链的磷酸化作用（Horowitz et al., 1996）。

钙调蛋白和肌球蛋白轻链激酶

钙调蛋白（calmodulin）是见于许多细胞的自然发生的蛋白质，它结合四个钙离子，对钙具有高亲合力和特异性。所以它对钙具有调变作用，在控制血管平滑肌张力中起重要作用（见图 8-10）（原文没有图 8-10，似为图 6-7 之误，译者）。钙的结合引起构型的变化，使钙调蛋白具有生物活性，可激活几种酶，包括催化下述反应的酶：

$$Ca^{2+} \cdot \text{钙调蛋白} + \text{无活性的酶} \rightarrow Ca^{2+} \cdot \text{钙调蛋白} \cdot \text{活性酶}$$

被激活的酶是肌球蛋白轻链激酶（myosin light-chain kinase），在低钙浓度时为无活性的蛋白。在收缩开始时，形成钙-钙调蛋白复合物，胞质溶胶钙离子浓度增加，此酶变为有活性的（图 9-4）。在这种类型的血管收缩中，在胞质溶胶钙浓度和力量产生之间有一个简单的关系。例如，当外部钾浓度增高时，血管细胞去极化，此时电压依赖性钙通道打开，增加胞质溶胶中钙水平，同时钙水平和产生的力都得以保持，形成一种张力性收缩（tonic contraction）。当磷酸基被另一个酶去除时，肌球蛋白轻链激酶的活性发生逆转。这个酶是肌球蛋白轻链磷酸酶（myosin light-chain phosphatase），对此酶的调控机制目前尚不清楚。因为肌球蛋白头部的两个轻链中只有一个轻链发生磷酸化，故

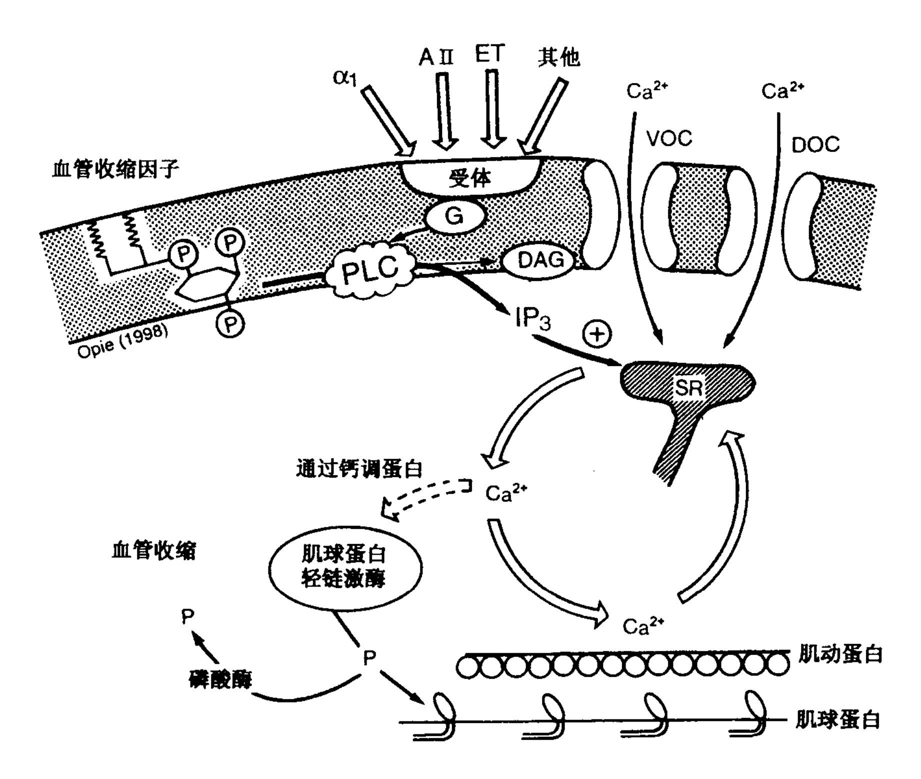


图 9-4 血管收缩机制。从肌质网（SR）释放钙离子的几种作用。例如，内皮素（ET）、血管紧张素Ⅱ（AⅡ）或去甲肾上腺素（NE），刺激血管受体，可增加磷脂酶 C 活性，使磷脂酰肌醇裂解为两个信使；IP_3（肌醇三磷酸）和 1，2-DAG（1，2 二酰甘油）。IP_3 促进钙从 SR 释放。结合于膜上的 DAG 激活 PKC。后者通过一个裂解产物作用于收缩结构，促进持续性收缩反应（Ohauian，1993）。对钙通道增强的活性发生反应，也可以引起血管收缩，这种钙通道或者是受体操作的通道（receptor-operated channels）（ROC）或去极化操作的通道（depolarizationoperated channels）（DOC）。

名之为 P 或调节性轻链（regulatory light chains），又名 20kDa 肌球蛋白轻链（见图 8-2）（图 8-2 与此无关，似为第八章插图 3 之误，译者）。在血管平滑肌，这种磷酸化作用甚为重要，然而在心肌，这种磷酸化作用的意义仍有争议。

环核苷酸和血管收缩

根据阴-阳理论，cAMP 和 cGMP 这两个环核苷酸在原则上在任何给定的系统中似应具有相反的功能。然而在血管平滑肌中实际情况并非如此，两种环核苷酸都是血管扩张因子（图 9-5）。至少这种血管扩张效应一部分是干扰调节性肌动蛋白轻链激酶结合钙引起的收缩作用。

cAMP cAMP 具有血管扩张作用，其作用机制并不简单。它的主要可能是对肌球蛋白轻链磷酸化发生作用，抑制其激酶。这个反应被认为是主要的血管扩张机制（Bennett and Waldman，1995）。此外，在一些主动脉标本，β-刺激减低胞质溶胶钙，这大概是由于促进钙摄入肌质网。另一种可能的解释是 cAMP 可以刺激一个泵，使钙从

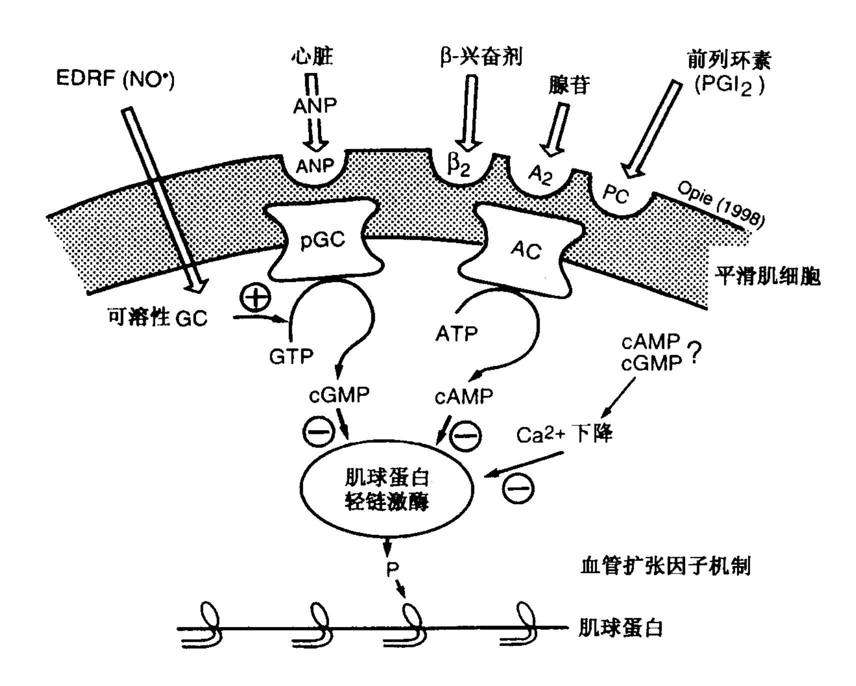


图 9-5 血管扩张机制。大部分是通过环核苷酸 cGMP 和 cAMP 发挥作用。这两种化合物都引起血管扩张，这大概是通过抑制肌球蛋白轻链激酶完成的。cGMP 是鸟苷酸环化酶的信使，它不受 ANP 或 EDRF（即氧化氮）的刺激。血管扩张性 cGMP 的形成是通过对β.刺激发生反应引起的腺苷酸环化酶(AC)的刺激来完成的。血管扩张性cGMP的形成也可以由于通过 A2-受体刺激腺苷，或通道前列环素（PC）受体来完成。

血管肌细胞排出。

cGMP 已经充分证明 cGMP 在血管平滑肌中是血管扩张的信使，这可和它在心肌中仍然矛盾的作用相对照。对 cGMP 启动血管扩张的机制问题仍在讨论中。有人认为，和 cAMP 的情况一样，cGMP 可能（通过 G 激酶）作用于肌球蛋白轻链的磷酸化(Ishikawa et al., 1993)。或者，cGMP 可能刺激磷酸酶，从肌动蛋白轻链脱掉磷酸基。有一个更为简单的假说认为，cGMP 抑制电压依赖性 L-型钙通道，减少血管平滑肌中钠的进入（Ishikawa et al., 1993)。

对几种血管扩张机制发生反应可以形成 cGMP（图 9-5)，包括氧化氮，心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide)，和硝基血管扩张因子（nitrosovasodilators)，如硝酸盐类和 sodium nitroprusside。以前，"内皮细胞来源的松弛因子"（endothelium-derived relaxation factor)（EDRF）这个名词比现在更为常用的。大部分或所有它的血管扩张活性都归结于寿命极短的自由基氧化氮（NO)。因此，尽管有些作者仍在怀疑 EDRF 和氧化氮是否完全相同，本文将强调氧化氮的作用。健康的血管内皮对氧化氮的形成非常重要。Furchgott and Zawadzki (1980) 作出的基本发现是，胆碱能神经系统的信使乙酰胆碱引起健康的血管发生扩张，但当内皮损伤时，却可引起血管收缩。在动脉粥样硬化和其他疾病，氧化氮的释放减少，而血管收缩性内皮素的释放却得到促进。

氧化氮 对迷走性刺激和运动锻炼时，氧化氮可促进血管扩张。在夜间，血压降低（见图 1-9)，这是由于迷走神经活性增加释放乙酰胆碱，后者除抑制血管收缩性去

钾肾上腺素的释放外，可促进形成血管扩张性氧化氮。在体育锻炼时，随着心搏出量的增加，通向骨骼肌和心肌的血流都见增加。对这个现象的解释是，快速的血流增加了机械性应激作用（mechanical stress）引起切变应力（shear forces）（见本章后面关于血流的一节）作用于血管内皮，释放氧化氮，引起血管扩张。此外，切变应力在血管内皮也诱导氧化氮合成酶的活性。

硝酸盐类　这是广泛应用的冠状动脉扩张剂，通过产生氧化氮起作用，而与内皮的活性无关。所以甚至在内皮发生损伤的情况下，例如在冠状动脉病时，它们仍可引起血管扩张。

磷脂酰肌醇循环、肌醇三磷酸和血管收缩

环核苷酸是血管扩张性刺激的信使，如氧化氮和β-肾上腺能性刺激，而血管收缩性信使则与之相反，是由磷脂酰肌醇系统（phosphatidylinositol system）所介导的（比较图 9-4 和 9-5）。

磷脂酰肌醇循环（phosphatidylinositol cycle）有两个臂：①磷脂酰肌醇裂解为肌醇三磷酸（inositol trisphosphate）（IP_3）以后变为肌醇（inositol），和②从肌醇再重新合成磷脂酰肌醇（图 9-6）。磷脂酰肌醇或它的衍生物在磷酸二酯酶（phosphodiesterase）被激活时，即发生水解。这个酶又命名为磷脂酶 C（phospholipase C）。血管收缩性受体的占据是怎样和磷脂酶 C 活性相偶联的？这个问题尚未充分了解。越来越多证据说明，这和一个 G-蛋白周期有关，这和 β-受体刺激与 cAMP 的形成发生偶联相似。一旦形成

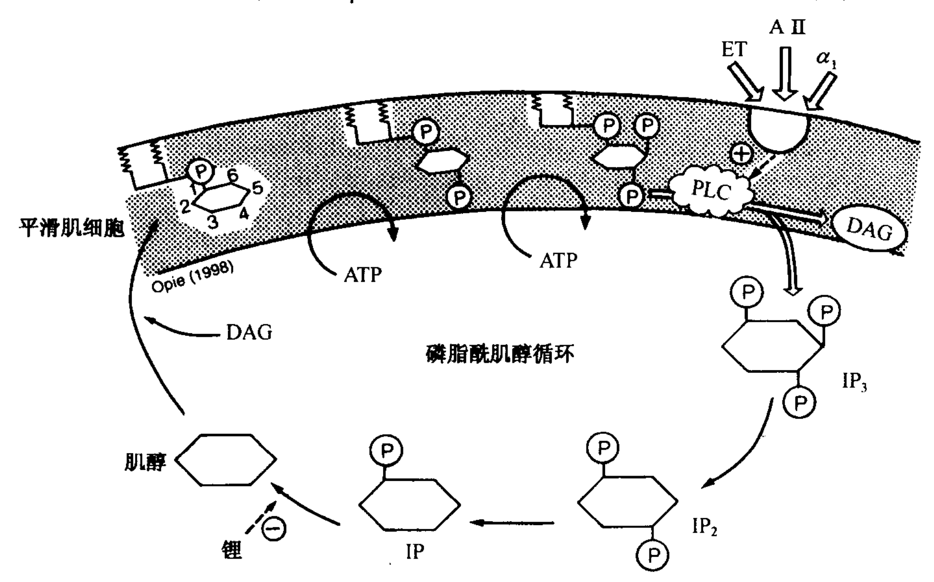


图 9-6　磷脂酰肌醇循环。在血管组织，储备的化合物是磷脂酰脂醇，从此化合物产生磷脂酰脂醇二磷酸，这是磷脂酶 C（PLC）作用的底物，PLC 由于对血管紧张素Ⅱ的受体被占据发生反应而激活。结果形成肌醇三磷酸这是一个细胞内信使，最后进行到形成肌醇二磷酸和肌醇单磷酸。后一种化合物通过一个反应转变为肌醇，这个反应可被抗抑郁剂（antidepressant）锂（lithium）所抑制。肌醇和 DAG 的一个衍生物发生反应，形成磷脂酰肌醇（左上图）。IP_3，肌醇（1、4、5）-三磷酸。

了肌醇三磷酸，它又可通过肌醇二磷酸和肌醇单磷酸发生水解形成肌醇，再从这里开始最终再形成磷脂酰肌醇。

肌醇三磷酸（IP_3或 Ins P_3）　　以及和它密切相关的兄弟化合物肌醇四磷酸（inositol tetraphosphate）（IP_4 或 Ins P_4）作用于细胞内，增加胞质溶胶钙水平。IP_3 作用于肌质网中特殊 IP_3 受体，释放钙（Berridge，1993）。发生的反应及其受体结构可能和 ryanodine 受体相似（见图 6-7）。IP_4 可能以同样的方式发生反应，或可增加肌质网钙通道打开的概率，促进钙的内流。这个观点认为：IP_3，可能还有 IP_4，短暂的增加胞质溶胶钙水平，从而在血管平滑肌激发收缩周期。

二酰甘油（diacylglycerol，DAG）　　也是磷脂酰肌醇被磷酸酯酶 C 裂解时形成的。DAG 刺激蛋白激酶 C（PKC）活性，诱发持续性（张力性）收缩，这大概是收缩性蛋白 calponin 和钙调结合蛋白（caldesmon）的磷酸化作用引起的（Horowitz et al.，1996）。PKC 可能介导这个磷酸化作用。

蛋白激酶 C 的作用

蛋白激酶 C 这个词是指一个激酶家族，主要共有 4 个组和 11 个以上的同Ⅰ型（isoforms）（又名同工酶，isozyme）（Horowitz et al.，1996）。PKC 大概在心肌和血管平滑肌中的主要作用是调节细胞的生长（见第 13 章）。它们位于胞质溶胶中，是无活性的，对 DAG 发生反应后就转位于肌纤维膜上，变为有活性的。随后即启动一个信号反应序列，其中包括一个复杂的传导途径，大概引导到一个有丝分裂原-激活的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase）（MAP 激酶），这可以解释其对生长的调节，还可能解释持续性血管收缩。与收缩有关的途径可最终引起钙调结合蛋白（caldesmon）的磷酸化。后者是一种调节蛋白质，可以和肌动蛋白及钙调蛋白结合。它见于平滑肌，但不见于横纹肌。钙调结合蛋白通过和肌球蛋白头部对肌动蛋白结合点的竞争，抑制肌动蛋白-肌球蛋白的相互作用（Horowitz et al.，1996）。钙调结合蛋白的磷酸化可去除这个抑制作用。Calponin 可能起类似的作用，这是一个低分子量的多肽链，也可以被 PKC 磷酸化，去除其对肌球蛋白 ATPase 的抑制作用。很可能，通过这些机制，各种与 PKC 有关的兴奋剂，如血管紧张肽Ⅱ，可保持张力性收缩。

碰锁机制

碰锁机制（latch mechanism）可解释在紧张性收缩（tonic contraction）时血管收缩是如何保持的。这不是短节奏的更为规则的收缩和松弛，即位相性收缩（phasic contraction），虽然后者也是可以发生的。这个理论认为，这个持续性的张力性收缩需要较少的 ATP，因为，因为横桥的周期的速率很低（Murphy，1994）。这种张力性收缩不需要像心肌一样喷射血液。在这里，需要保持收缩状态，使血管平滑肌的张力对血压有调节作用。一旦肌球蛋白和肌动蛋白结合在一起，它们需要彼此锁在一起，不要放松，直到传来下一个信号（见本节之末）。这样，产生最初的张力（收缩）比维持张力需要大约两倍的胞质溶胶钙（图 9-7）。现将这个弹簧锁桥（latchbridge）理论机制概述如下：

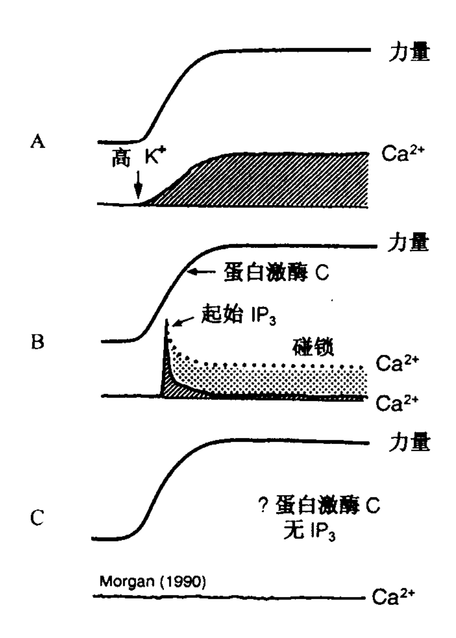


图 9-7 三种类型的胞质溶胶钙离子的情况。在血管平滑肌张力收缩时，三种类型的胞质溶胶钙离子。A：外部高浓度的钾，引起去极化作用，内部胞质溶胶钙持续增加和持续的收缩力量。B：胞质溶胶起始钙增加，随后或降低到基线水平，或降低到以前水平的一半，可见持续性张力性收缩。对此提出了两种机制，假说，这就是碰锁假说和 PKC 对收缩机制的作用。C：持续性张力性收缩，而不伴有任何起始时钙增加，这被认为可能形成了 PKC，而不伴有任何 IP_3（根据 Morgan，1990，修改）。

当钙水平开始下降时（即随着电压-诱导去极化作用逐渐消失时），使调节性轻链磷酸化的肌球蛋白激酶的活性也被关闭，肌球蛋白磷酸酶去掉磷酸基（Murphy，1994）。然而，这并不返回简单的松弛状态，脱磷酸化的弹簧锁桥仍保持张力。在血管收缩性刺激的末期，当钙通道不再打开时，平滑肌的肌质网持续摄取的钙离子，随后通过两种机制使肌肉松弛：第一，钙-调钙蛋白复合物发生解离，同时肌动蛋白轻链由于磷酸酶的作用而脱磷酸化（dephosphorylation）。第二，钙从弹簧锁桥上未知的调节位点离开。此外，ATP 和肌球蛋白头部的结合（像在心肌中一样，见图 8-2）有助于解开碰锁作用。这个简单的描述，尚未涉及围绕弹簧锁桥机制问题的复杂的辩论。

不依赖钙的收缩

完全没有内部钙离子时，仍然可以发生另一种型式的血管收缩（图 9-7）。磷脂酶 C 可能作用于膜前体分子（membrane precursors），而不是作用于磷脂酰肌醇，以释放 DAG，而不要形成任何 IP_3（Horowitz et al.，1996）。一个很有兴趣的理论认为，血管平滑肌的牵张就可以使收缩机制对 PKC 致敏（Osol et al.，1991）。

内皮及其对血管平滑肌的调控

似乎可以认为，到目前为止，叙述的血管扩张和血管收缩机制完全可以调节血管张力。例如，在锻炼身体时（这将在本章之末充分讨论），β_2-肾上腺素能刺激应能增加流经骨骼肌小动脉的血流。血流这种增加的程度似仍不能满足锻炼肌肉的充分需要，因此，有一个增援机制，这是由内皮完成的。一旦血流增加，其形成的切变力（shear force）释放氧化氮，血管进一步扩张。

内皮也释放一种主要血管收缩物质，即内皮素（endothelin）。内皮素释放的生理学功能似为在原始状态下对损伤的止血反应的一部分。止血作用对于存活是极为重要的。

来源于内皮的松弛因子（氧化氮）的血管扩张因子的作用

为了实事求是，EDRF 和氧化氮是相同的（其他观点，见 Vidal et al.，1991），它

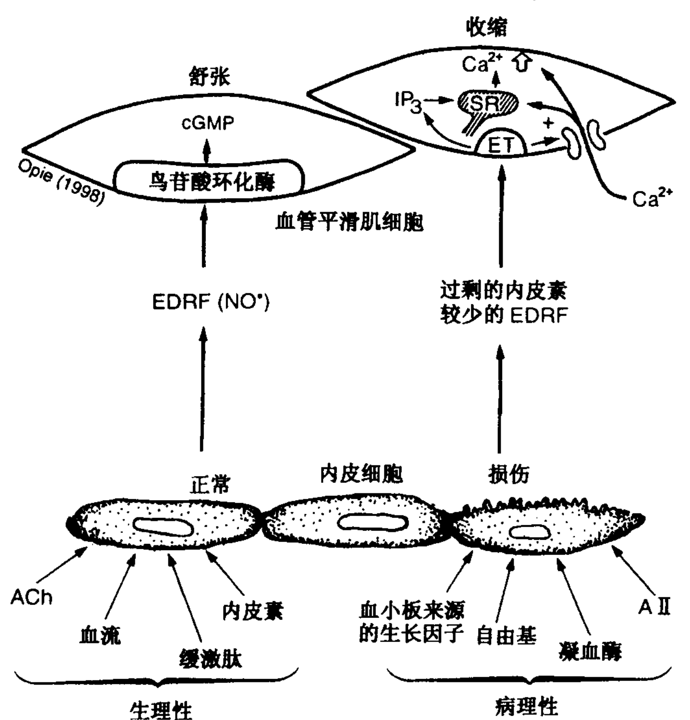


图 9-8　内皮的完整性在调节血管张力中的作用。完整的内皮分泌血管扩张性氧化氮（以前名曰 EDRF）。在内皮损伤时，内皮素是血管收缩性的。引起氧化氮释放的生理学刺激包括乙酰胆碱（ACh）、缺氧、血流增加、缓激肽和（出乎意料的）内皮素。对于引起内皮损伤的病理因素发生反应，例如过度的机械性损伤或形成了自由基，或早期动脉粥样硬时，氧化氮的释放受抑制。乙酰胆碱需要有完整的内皮，以完成其血管扩张作用。当内皮损伤时，乙酰胆碱通过对血管平滑肌的直接作用，引起血管收缩。血管收缩性内皮素从受伤的内皮的释放是由于对以下因子发生反应发生的，其中包括血管紧张肽Ⅱ，血小板来源的生长因子、自由基和凝血酶。ER：内皮素受体。关于 IP_3 作用方式，见图 9-4。

从内皮达到血管平滑肌细胞，在血管平滑肌细胞刺激鸟苷酸环化酶，产生血管扩张性 cGMP（图 9-8）。促进氧化氮释放的一个重要生理因素是增强的血流引起的切变力。当血流增加时，如在身体锻炼时，形成氧化氮，引发锻炼-诱导的血管扩张。局部释放缓激肽（bradykinin）在此反应中也起作用（Lüscher et al.，1993）。反之，当血流变慢时，例如在血管性疾病时，氧化氮的释放减缓，血管收缩性因子开始起主导作用。应当强调的是，氧化氮的半衰期很短，约为几秒或甚至更短，所以几乎不具备所谓“下游”活性（“downstream” activity）。氧化氮作用于局部，就在其形成部位。

氧化氮的合成　对于一个复杂的，包括受体，IP_3 和钙的信号系统发生反应，在内皮细胞中，从 L-精氨酸（L-arginine）合成氧化氮。与此有关的酶名内皮细胞氧化氮合成酶（endothelial nitric oxide synthase）（eNOS），对钙有敏感性（de Belder and Radomski，1994）。由于氧化氮很不稳定，并不易测量，所以普通使用的分析其血管扩张的办法是抑制它的形成。这个反应可以用 L-精氨酸的类似物进行，利用这类化合物进行实验的结果显示，氧化氮的形成速率，在某些高血压状态下，发生减弱。令人遗憾的是，有一个类似物（L-NAME）也可以抑制毒蝇碱性受体，从而减少血管扩张因子胆碱能活性，产生假性结果（Baxton et al.，1993）。尽管有这些技术性问题，现在已经清楚的是，氧化氮信使系统（nitric oxide messenger system）具有巨大的重要性，这不仅在内皮中，而且也在神经系统中发现。现在已经提出了能释放氧化氮的硝基氧能性神经（nitroxidergic nerves）的概念，以解释脑中的神经传递作用（neuro-transmission）以及在高血压中对循环控制的某些方面（Toda et al.，1993）。

内皮的保护作用

完整的内皮也可以保护小动脉不受一些血管收缩性因素的影响，例如从损伤的血小板释放的 5-羟色胺（serotonin）。Furchgott 和 Zawadzki 进行的典型实验说明，副交感神经活性的信使乙酰胆碱需要完整的内皮才能完成其生理性血管扩张作用。当内皮失去其完整性时，乙酰胆碱会变为血管收缩性的。

因此，内皮损伤可以把一个生理性血管扩张性刺激变成病理性反应和血管收缩性反应。根据这个理论，内皮可发生损伤（即被增加的动脉压［高血压］所损伤），改变其在正常血管扩张中的作用，变为血管收缩作用。据推测，高血压损伤内皮，可释放血管收缩性内皮素，从而又可引起周缘血管阻力增加，加重高血压的严重性。

内皮素

这个新发现的肽，含有 21 个氨基酸，在疾病状态下，具有很强的血管收缩作用，这是通过钙通道打开和 IP_3形成的对平滑肌的联合作用来完成的（Yanagisawa，1994）。在生理学上，当小量释放时，可有血管扩张的功能，这大概是作用于内皮释放氧化氮引起的（图 9-8）。有两种内皮素受体：ET_A 和 ET_B。早期曾经认为，前者作用于平滑肌，介导收缩效应，而后者作用于内皮，促进血管扩张。所以，主要是 ET_A 受体进行了治疗实验。目前一致的意见认为 ET_B 受体介导血管扩张，然而这两种受体都可引起血管

收缩，这取决于动物的种类及血管床（Yanagisawa，1994）。

内皮素来源于前内皮素原（pre-pro-endothelin）和内皮素原（pro-endothelin），这是通过内皮素转化酶（endothelin converting enzyme）完成的（图9-9）。在三类内皮素中，内皮素-1对心血管的意义最大。刺激内皮素合成及释放的主要病理生理学刺激是血管紧张肽Ⅱ，这个机制是其他几种机制中的一种，例如去甲肾上腺素的增加和直接刺激血管紧张肽Ⅱ受体，它们对心力衰竭时血管收缩发生作用（Kaddoura and Poole-Wilson，1996）。内皮素的合成也可被下列因素所诱导：①由于凝血过程产生的凝血酶（thrombin）；②在贫血，尤其在再灌流时蓄积起来的来自氧的自由基（free radicals）；和③在血小板凝聚时，来源于血小板的转化生长因子（platelet-derived transforming growth factor，TGF）。

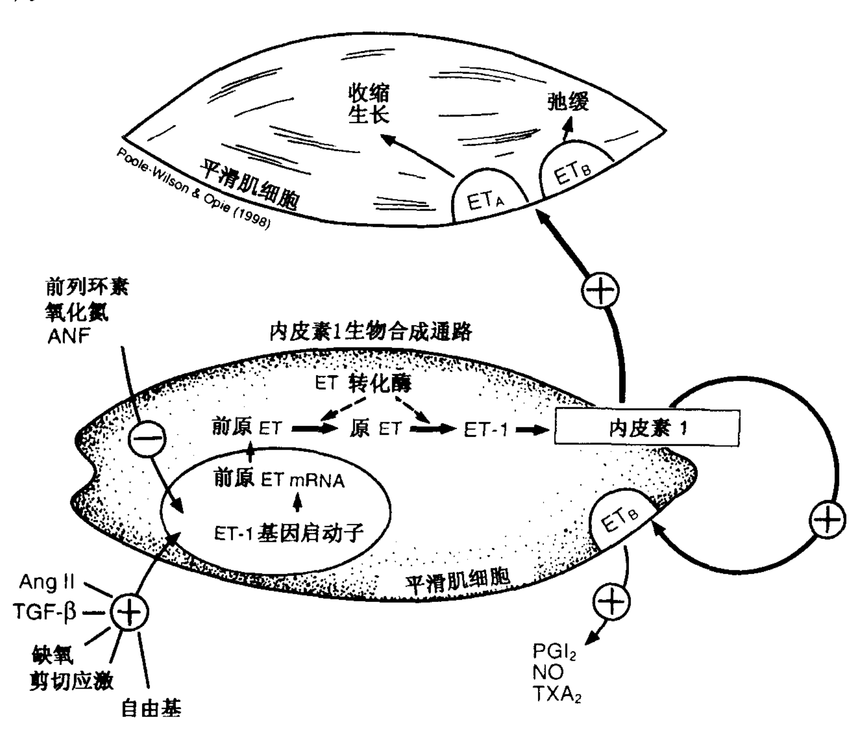


图9-9　内皮素-1的生物合成。注意：内皮素刺激对血管收缩和松弛的矛盾效应。经作者和The Lancet同意，根据Kaddoura and Poole-Wilson，进行了修改。+：刺激；－：抑制；ET：内皮素；ANF：心房排钠利尿因子；AngⅡ：血管紧张肽Ⅱ；TGFβ：转化生长因子β；PGI_2：前列腺素；NO：氧化氮；TXA_2：血栓烷A_2；ET_A，内皮素A受体；ET_B：内皮素B受体。

内皮和血小板

前节已谈到，完整的内皮，通过释放氧化氮可以防止血小板凝聚。另外一方面，一旦血小板发生凝聚，随之就释放内皮素，引起血管收缩。所以，内皮和血小板的相互作用是一种重要的生理保护机制。简而言之，健康的内皮排斥血小板，保持血液流动。损伤的内皮吸引血小板，随之促进收缩。

缓激肽　对心血管专家来讲，“缓激肽”（“bradykinin”，希腊文：*bradys*，慢，

为心动过缓，bradycardia，希腊文：*kinein*，动作）这个名词可能意味着使心脏变慢的药物。最初这个词用于描述引起肠管缓慢收缩的一种循环物质。在实际上，心血管专家对缓激肽的主要兴趣在于它的强力的血管扩张作用。缓激肽是一种局部血管扩张剂参与局部调节而不是调节全身血压的药物。例如在实验时，用缓激肽的拮抗剂注入静脉时，血压的变化仍然很小（Maddedu et al.，1992）。

缓激肽作用于两种内皮受体，β_1 和 β_2-受体，其中以后者对缓激肽最为敏感。β_2 受体的刺激形成两种强力的血管扩张因子：EDRF 或氧化氮和前列环素（prostacyclin）（Mombouli et al.，1992；Schror，1992）。这些缓激肽受体不要和 β_1 和 β_2-肾上腺体相混淆。

在血管内皮中有两类主要刺激引起形成缓激肽。第一种具有重要的生理意义，是由于血流增加释放缓激肽。其机制是由于剪切力（shear force）的增加，作用于内皮，可促进形成缓激肽（Lüscher et al.，1993）。所以，局部缓激肽的形成在血流诱导的血管扩张作用中可起重要作用，所以有助于解释在体育锻炼中肌肉内血流增加的机制。

形成缓激肽的第二个刺激是由于组织损伤引起组织因子ⅫA 形成时，诱发的一连串反应，而形成缓激肽。所以从激肽原（kininogen）形成缓激肽，引起局部血管扩张。这样的缓激肽可增加对疼痛的敏感性并和炎反应时，血管扩张有一部分关系。这个反应顺序可能对病理学比生理学更为重要。

在药理病理学方面，缓激酶可能是名曰血管紧张肽－转换酶抑制因子的药物引起血管扩张机制的重要部分。它们的作用机制不仅是由于抑制血管收缩性血管紧张肽Ⅱ的形成，而且由于缓激肽的蓄积所引起的（图 9-10）。

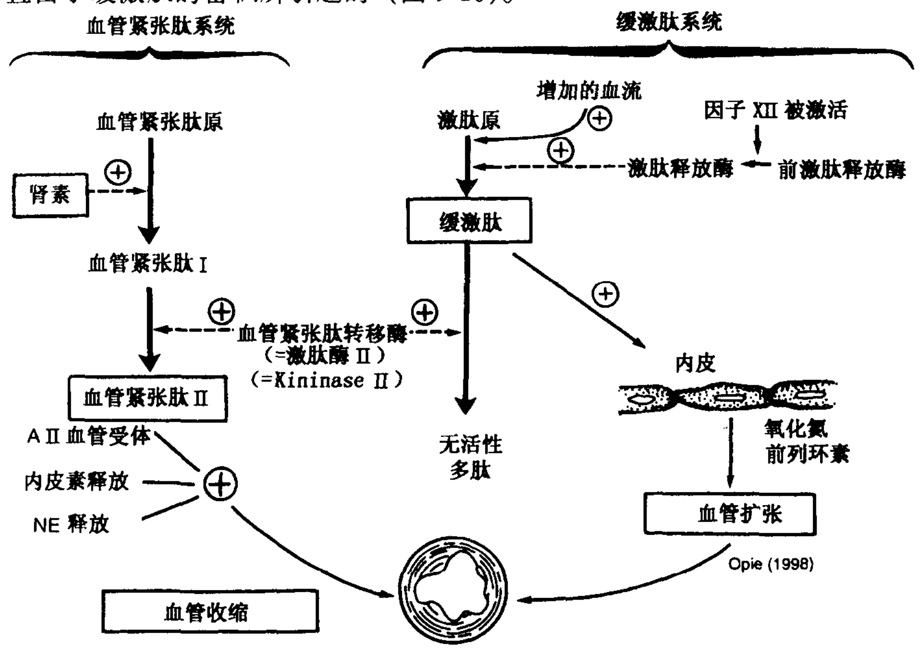


图 9-10　血管紧张肽转换酶抑制因子的双重血管扩张作用。这些因子主要作用于循环和组织肾素－血管紧张肽系统，并对灭活缓激肽的酶具有辅助效应。前一种作用的结果是对血管收缩系统的抑制，后一种作用的后果是形成血管扩张性氧化氮和前列环素。

前列腺素

前列腺素（prostaglandins）是具有复杂长链的环状结构，来源于不饱和脂肪酸，如内皮和其他部位的花生四烯酸（arachidonic acid）（图 9-11）。前列腺素有许多不同的种类，它们的生物活性的范围非常广泛以及主要种类的差异，由于这些原因，很难给它们描述一种较确切的功能。在前列腺素中具有显著心血管功能的是血管扩张性前列环素（prostacyclin）和血管收缩性血栓烷 A_2（thromboxane A_2）。二者都持续合成并降解，半衰期都很短。前列环素（PGI_2）是从内皮释放的主要血管扩张性的一种前列腺素，它也抑制血小板凝集。所以它具有抗凝血作用。与之相反，血栓烷 A_2 是促进血小板凝集的因子和血管收缩因子。血栓烷 A_2 通过血管受体和 IP_3 信使系统发挥作用（Berridge, 1993）。

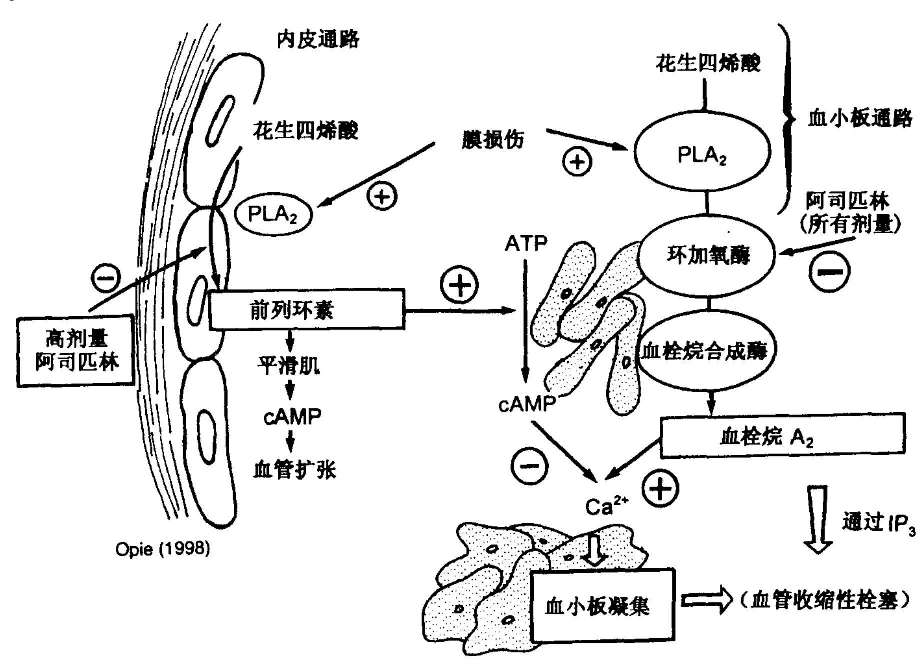


图 9-11　血管紧张性前列环素和血管收缩性血栓烷 A_2 的来源。前列环素在血管内皮产生，抑制血管平滑肌收缩，这大概是通过对形成 cAMP 完成的（见图 9-5）。前列环素刺激在血小板中形成 cAMP，减少血小板钙，抑制血小板凝集。另一个从花生四烯酸开始的连锁反应是血小板膜损伤引起的，形成血栓烷 A_2，这是一个有力的血小板凝集因子，是内皮依赖性收缩反应的促进因子（Buzzard et al., 1993）。血小板凝集反应引起释放的物质有5-羟色胺和来源于血小板的生长因子，它们引起的血管收缩。在正常情况下，5-羟色胺虽有血管扩张作用，但当内皮发生损伤时，就变为血管收缩性的。PG：肾上腺素。

白细胞三烯　这也是一种由花生四烯酸形成的前列腺素衍生物。白细胞三烯（leukotrienes）从白细胞（白血球）和组织清道夫细胞（巨噬细胞）（tissue scavenger cells）释放，是一种强力的血管收缩剂。现在已知，在严重变态反应中（过敏性休克，anaphy lactic shock）引起肺血管收缩的“慢反应性物质”（slow-reacting substance）就是白细胞三烯。来源于白细胞的某些白细胞三烯，到达缺血的心肌，在再灌流阶段可促进

血管收缩反应，引起有害的作用（Mullane and Engler，1991）。

自主性血管调节和神经调变作用

控制血管平滑肌张力的主要自主性因素是从终末神经元释放去甲肾上腺素于触发间隙（synaptic space），刺激突触后血管收缩性 α_1 和 α_2-12）。通过调节去甲肾上腺素释放的速率，许多激素和自主性信号可间接控制血管收缩的程度。例如，副交感神经自主性信使乙酰胆碱，作用于终末神经元（突触前受体，presynaptic receptor），可减低去甲肾上腺素之释放。而循环中的肾上腺素，作用于突触前 β_2-受体，可促进去甲肾上腺素的释放，当触突后 β_2-受体被刺激时，可压制这个激素的直接血管扩张作用。看来，肾上腺素这个间接的血管收缩作用，在某些类型的高血压中的持续性肾上腺释放状态，特别重要。另一类重要的神经调变因子（neuromodulator）是血管紧张肽Ⅱ，除直接作用于血管紧张肽受体，促进血管收缩外，它还通过作用于触突前血管紧张肽Ⅱ受体，从终末

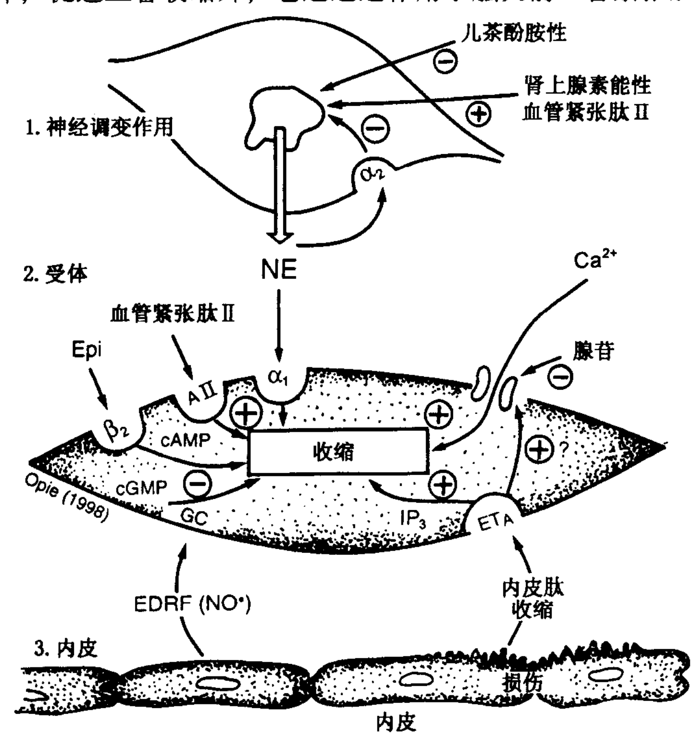


图 9-12 神经调变作用、血管受体和内皮对血管收缩的三重调节作用。 神经调变作用控制血管收缩性去甲肾上腺素（NE）的释放速率，它的释放率由于肾上腺素能激活作用和血管紧张肽Ⅱ（AⅡ）而增加。调节的第二个部位是在血管受体。血管收缩性兴奋剂包括 α_1－和 α_2－肾上腺素能活性、血管紧张肽Ⅱ和内皮素（ER，内皮素受体）。血管扩张性刺激包括 β_2－肾上腺素能兴奋剂活性，伴有 cAMP 形成，也形成氧化氮，伴有通过鸟苷酸环化酶（GC）形成 cAMP。内皮素既可以通过来源于内皮素的舒张因子（EDRF，氧化氮），促进血管扩张，或在损伤时，通过释放内皮素引起血管收缩。其他涉及的内皮因子包括血管扩张性前列环素和血管收缩性血栓烷 A_2。

神经元增加去甲肾上腺从终末神经元的释放。

离子通道的作用

钙通道和血管收缩　在心肌，只有一种类型的钙通道，是由电压操作的（电压控制的通道，voltage-operated channel［VOC］-去极化控制的通道，depolarization-operated channel［DOC］)，在血管平滑肌，此外还有受体控制的通道（receptor-operated channels）(ROCs)（图 9-13)。打开这些通道引起血管收缩的受体兴奋剂包括 α_1-兴奋剂活性或血管紧张肽Ⅱ或内皮素。然而，这两种类型的钙通道尚未被分子生物学技术所认定，所以很不容易排除下述可能，即受体刺激只不过促进或抑制同一个电压控制的通道的打开，它们对去极化发生反应。一般来讲，这些兴奋剂也作用于信号系统，与 IP_3 的形成发生联系，所以它们的血管收缩功能比较复杂：它们可以既作用于电压控制通道又作用于受体控制的通道和通过 IP_3。

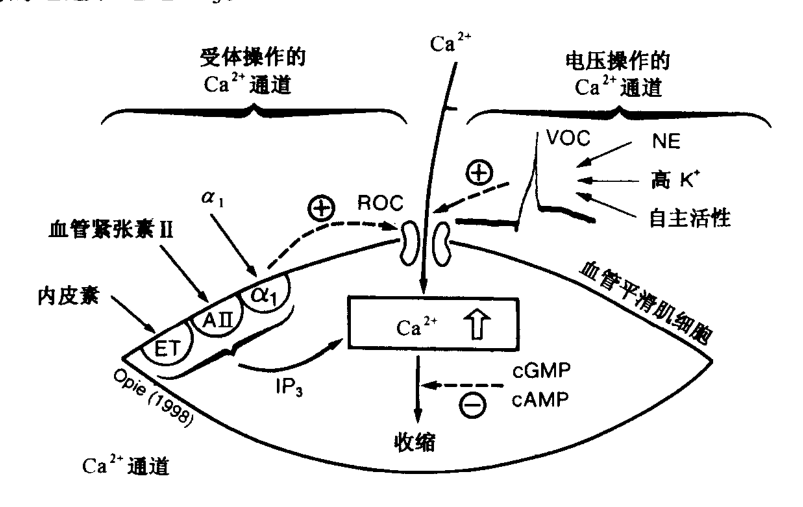


图 9-13　两种类型的钙通道调节作用。受体操作的通道（ROC）对 α_1 或血管紧张肽Ⅱ或内皮素受体的刺激发生反应。去极化操作的通道（DOC-VOC，电压操作通道，voltage operated channels）对肾上腺素能性刺激（NE)，对钾诱导的去极化作用和自发性自主活性（spontaneous automaticity）发生反应。其结果是钙通道打开的概率增加，引起血管平滑肌收缩。注意：促进钠通道打开的受体也刺激磷脂酶 C，形成血管收缩性 IP_3。这个双重作用的机制促进有力的血管收缩（见图 9-4)。

ATP 敏感性钾通道　当这个通道打开时，钾离子从细胞内传至细胞外，增加极化状态，所以诱导超极化作用（发生这种变化的理由已在第四章叙述。基本情况是：钾离子跨越肌纤维膜从内部传向外部时，在其身后留下了过剩的负电荷)。这样的超极化作用可关闭钙通道，因为电压不适于该通道运行，胞质溶胶中钙减少，血管张力也减弱（图 9-14)。

这种 ATP 敏感性钾通道可被受体的刺激打开（例如被腺苷打开)，或被代谢因素打开（例如缺少 ATP)。后一种情况可发生于缺氧或严重缺血使糖酵解通量（glycolytic flux）受到抑制时。

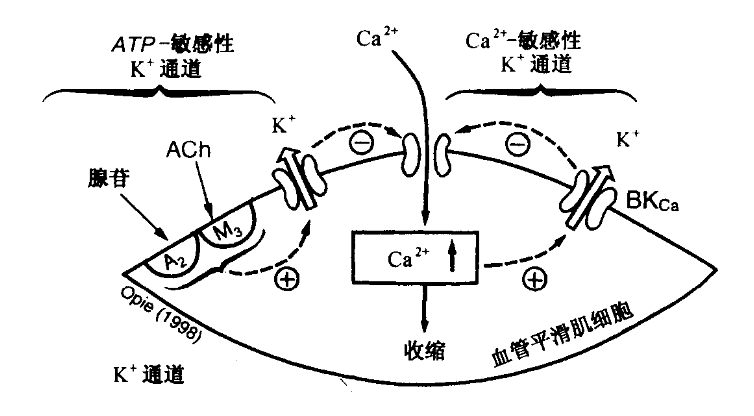


图 9-14 钾通道活性的血管扩张作用。有两种主要的钾通道。第一种是ATP-敏感通道，被血管扩张性腺苷和乙酰胆碱（ACh）所激活。由于钾向外流出的结果，细胞膜外侧钾浓度增加，出现去极化作用，钙通道关闭。第二种钾通道通过同样的机制激活，对内部钙敏感。这是大通道 BKca（第四章）。当内部钙增加时，这个通道打开，作为一种反馈机制，这个大通道 BKca，对雌激素（estrogen）发生反应，也促进冠状血管扩张（White et al, 1995）。

许多血管扩张药物对 ATP 敏感性钾通道都可发生作用，其中包括两种强力的抗高血压药物，diazoxide 和 minoxidil，现在已很少应用，此外用于治疗糖尿病的口服药，glibencalmide 可抑制钾通道，此药作用在胰腺可引起胰岛素的释放，在心脏可限制钾从缺血的心肌释放。

钙激活的钾通道　对这个通道的存在问题是不能争辩的。它对过剩的胞质溶胶钙引起的血管张力提供了一个反馈机制。当内部钙很高时，钾通道就打开，出现超极化作用和血管扩张。所以这个通道是保护性反馈机制的一部分，使过多的胞质溶胶钙的增加不致引起过度的血管收缩。此外，氧化氮可以打开这个通道（Bolotina et al.，1994），这大概在运动锻炼引起的血管扩张中起一定的作用。

来源于器官的循环中的肽

有两个器官可形成肽，把调节信号送给周缘循环。当循环血量太高时，左心房血压增加，形成的牵张性刺激即释放心房利尿钠肽（atrial natriuretic peptide）（ANP）。除利尿作用外，ANP 引起心房松弛。血管扩张信号从 ANP 血管受体传至鸟苷酸环化酶，从而 cGMP 抑制收缩（图 9-5）。

与此相反，若循环血量太低，肾脏发生反应，释放肾素（renin，血管紧张肽原酶），它作用于血管紧张肽原（augiotensinogen），形成血管紧张肽Ⅰ。后者变为血管紧张肽Ⅱ，刺激血管紧张肽Ⅱ的受体并激活 IP_3 信号系统。此外，正如已经叙述的，在神经调变水平上，血管紧张肽Ⅱ作用于终末神经元的受体，促进血管收缩性去甲肾上腺素的释放（图 9-12）。

这样，心脏对过高的血量发生反应，肾脏对过低的血量发生反应，启动两个作用相

反的肽系统，各自引起血管扩张或血管收缩反应。

作用相反的血管扩张和血管收缩机制

现在已经很清楚，有几种不同而有力的血管扩张和血管收缩机制控制血管平滑肌的张力。这些相反的起平衡作用的影响至少可分为七个水平（表 9-3）。

表 9-3　血管平滑肌的血管扩张和血管收缩机制

	血管扩张	血管收缩
自主神经系统	乙酰胆碱能，肾上腺素能（E）	肾上腺素能（NE）
终末神经元	ACh 抑制 NE 释放，通过神经变调（neuromodulation）作用	肾上腺素能释放 NE，被 AⅡ所促进
血管受体	β_2，腺苷，前列环素	α（α_1 和 α_2 能突后）AⅡ，内皮素
信使系统	受体→G 蛋白→腺苷酸环化酶→cAMP→PKC→肌动蛋白轻链激酶	受体→G 蛋白→磷脂酶 C→IP_3 和 PKC→收缩性蛋白质
内皮素	EDRF（氧化氮）→血管鸟苷酸环化酶→cGMP→扩张（EDRF 被 ACh 或剪切应激所释放 shear stress）	内皮素→血管内皮素受体→磷酸脂酶 C→IP_3 和 PKC；内皮素也可释放 ANP
来源于器官的肽	心房利尿钠肽从心房→ANP 血管受体→cGMP	来自肾脏的肾素→AⅡ→血管受体→磷脂酶 C
离子通道	ATP 依赖性钾通道（对腺苷、低氧发生反应而打开）	钙通道（对去极化或受体发生反应而打开）

E：肾上腺素；NE：去甲肾上腺素；ACh：乙酰胆碱；AⅡ：血管紧张肽Ⅱ；IP_3：肌醇三磷酸。

第一，在自主性神经系统活动水平，胆碱能神经元释放乙酰胆碱是血管扩张性的，而释放去甲肾上腺素则是血管收缩性的。循环中的肾上腺素，大部是由于腺上腺髓质对急性应激（stress），如运动锻炼，发生反应而形成的，主要为血管扩张作用。

第二，终末神经元的活性通过去甲肾上腺素的释放基本上是血管收缩性的（图 9-12）。许多调变因子（神经调变作用，neuromodulation）包括乙酰胆碱，可抑制去甲肾上腺素释放。

第三，有血管扩张性和血管收缩性两种血管受体。前者是对 β_2-肾上腺素能刺激、腺苷和前列环素发生反应的受体（图 9-5）。前列环素（PGI_2）是对循环中的缓激肽发生反应，从内皮释放的血管扩张性前列腺素。此外，血管收缩性的血管受体对 α-肾上腺素能刺激（α_1 和 α_2 触突后受体），血管紧张肽Ⅱ和内皮素发生反应（图 9-4）。

第四，以下为与血管扩张和收缩有关的作用相反的信使系统。血管扩张性信使链把血管扩张性受体通过 G 蛋白连系于腺苷酸环化酶，形成 cAMP，刺激蛋白激酶 A，从而抑制肌球蛋白轻链激酶。血管收缩性信使系统从血管收缩性受体，通过 G 蛋白激活磷脂酶 C，形成 IP_3 并从肌质网释放钙。

第五，内皮也发送作用相反的信号。对乙酰胆碱或剪切应力（shear stress）发生反应，释放血管扩张性 EDRF（氧化氮），作用于血管鸟苷酸环化酶，刺激形成血管扩张性 cGMP。血管扩张性前列环素刺激形成血管扩张性 cAMP。内皮也可释放（如对损伤发生反应）血管收缩性内皮素，作用于血管内皮素受体，促进肌质溶胶钙水平增加。

第六，来源于器官的肽类也可发出相反的信号。心房利尿钠肽是血管扩张性的，作用于 ANP 血管受体，刺激形成 cGMP。肾素从肾脏释放，最后导致形成血管紧张肽Ⅱ，并具有多种血管收缩性信号，包括对血管的血管紧张肽Ⅱ受体的作用和磷脂酶 C 以刺激形成 IP_3。

第七，血管收缩性钙通道和血管扩张性钾通道的作用相反。在血管扩张性钾通道中，主要的是 ATP 敏感性通道，它们对腺苷或缺氧发生反应而打开，细胞变为超极化状态。其结构是钙通道不易打开。与之相反，钙通道本身就是血管收缩性的。它对去极化作用或受体刺激（如，α_2-肾上腺素能刺激）发生反应，或对血管紧张肽Ⅱ或内皮素发生反应，通道打开。

这些多种作用相反的机制说明，对血管扩张性和血管收缩的精细调节是正常生理功能所必需的。

血流和剪切应力

血管对血流增加的反应是血管扩张和血管收缩之间精细调节关系最好的例子。血管床对剪切应力（shear stress）发生反应时，内皮细胞是必不可少的（Morita er al.，1994）。随着血流的增加并在血流和内皮之间形成了剪切力（shear force），内皮细胞变长，并沿血流的方向排列。这时发生复杂的反应，这大概是由机械性受体（mechanoreceptor）引起的。这些反应不仅包括合成与释放氧化氮以及打开钾通道，也包括释放血管扩张性前列环素。明显的矛盾是，增加的内皮细胞钙会激活 PKC，它反过来可打开内皮素的基因（Morita et al.，1994）。这后一种反应是有矛盾的，只有内皮素的生理作用是血管扩张性的而不是血管收缩性的时候，这个反应才有意义。出人意料的是，最近的资料证明情况正是这样（Masaki，1995）。这个假说指明，只有在病理情况下，如心力衰竭，内皮素过度产生时，它才从血管扩张性的变为血管收缩性的，成为血管平滑肌肥大的信号。

调节信号的整合作用

把下述两种机制追溯清楚是很有启发意义的。一种是对运动锻炼的生理性血管扩张反应，另一种是生理性血管收缩反应，即在醒觉时儿茶酚胺的涌现。

在运动锻炼的开始，中枢的肾上腺素能性外流被大大促进。其后果有三个。第一，从肾上腺释放肾上腺素导致增加循环中的肾上腺素水平，并导致 β-介导的（β_2 介导的）血管扩张（图 9-15）。第二，心肌和窦 β-刺激的增加（主要是 β_1）导致心搏出量的增加，从而增加血压。其结果是压力感受器（baroreceptors）受刺激，引起周缘血管收缩反射性减弱。压力感受器反射（baroreflex）活性也增加胆碱能活性相对于肾上腺素能的活性。乙酰胆碱能活性通过从内皮释放 EDRF（氧化氮）引起血管扩张。与此同时，增高的血压驱动更多的血液通过小动脉，诱发通过剪切力释放更多的氧化氮。在骨骼肌的活性部位，ATP 降解为腺苷。后者打开依靠 ATP 的钾通道，使血管肌细胞超极化，并关闭钙通道，这样，间接地促进血管扩张。细胞缺氧也通过减低 ATP 以抑制钾通道。运

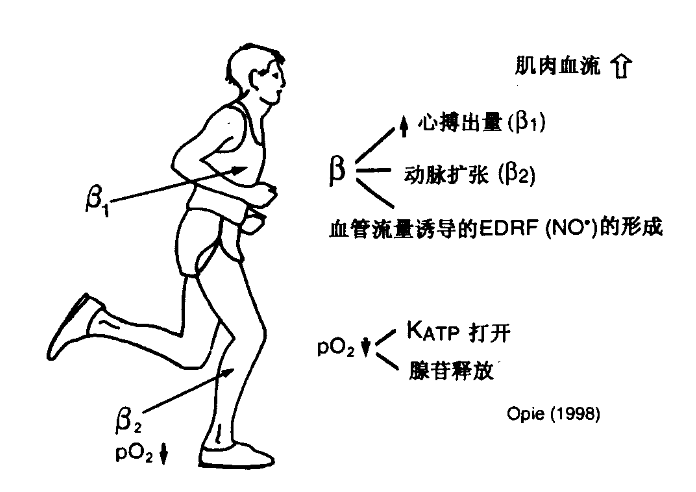


图 9-15 运动诱导的周缘小动脉扩张。在运动时由于肾上腺素能激活的结果，β_1 肾上腺素能刺激增加心搏出量，增加肌肉的血流，从而诱导血管扩张性氧化氮（EDRF）。β_2 肾上腺素能刺激直接引起血管扩张（图 9-5）。另一个血管扩张机制是组织氧张力减低，打开了 ATP-敏感性钾通道（见图 9-14）。与之相关的机制大概是双重的，包括血管组织 ATP 减少（这直接打开通道）和腺苷的增加，这是由于 ATP 的裂解，它通过腺苷受体的作用。对运动锻炼发生反应的其他血管扩张作用大概也有关系。

动锻炼的肌肉也形成其他血管扩张性代谢产物，例如二氧化碳的增加。有些作者认为，低的组织氧张力对血管肌细胞具有直接血管扩张作用。对组织缺氧效应，可能用 ATP 水平降低时，打开了钾通道来解释。

所以上述机制都可能增加对运动肌肉的血流，从而保证供给更多的氧和营养物质。

对觉醒的反应包括儿茶酚胺的涌现引起的生理性血管收缩反应。中枢的兴奋导致肾上腺能去甲肾上腺素介导的 α-血管收缩。刺激触突后 α_1-受体，通过 G 蛋白，增加磷脂酸 C 活性，它引起形成 IP_3 和 DAG，前者启动，后者保持动脉张力。触突后 α_2-肾上腺素能受体活性，导致通过 G 蛋白，增加受体控制的钙通道的打开。总的结果是，甚至无任何心动过速的情况下，血管收缩的增加，同时血压也升高。而且，心肌同时发生的 β-肾上腺素能刺激，也增加心搏速度和搏出量，从而进一步使血压升高。在运动锻炼时，对血流的增加而发生的血管扩张性逆调作用（counterregulation），被强有力的去甲肾上腺素介导的血管收缩作用所压制。

病理生理状态下的血管反应

在疾病状态下内皮的作用是目前正在热烈研究的课题。有一些病理状态，它们的特点是乙酰胆碱引起的血管扩张不佳。这说明内皮损伤的作用。这些病理状态包括全身性高血压，冠状动脉病和静脉移植排斥反应（vein graft rejection）（Ishii et al.，1993）。通过其有力的血管扩张作用和抗血小板凝集作用（antiaggregatory platelet effects），内皮可在这些不同类型的动脉疾病中起重要作用。内皮的保护作用引起人们注意到，在一些血

管收缩状态下，过度的血管收缩对心脏和循环反而具有潜在的伤害作用。这种状态包括高血压（Veltmar et al.，1991），阻性心力衰竭和缺血性再灌流。

在阻性心力衰竭，由于心肌收缩力的衰竭引起低血压，对此进行的代偿作用可以发生重要的调节性功能紊扰。其中包括肾上腺素能神经系统的活性，伴有 α-介导的周缘血管收缩、β 介导的肾素从肾脏的释放和形成血管紧张肽Ⅱ及随后发生的进一步的血管收缩。内皮素已经被认为是重要的血管收缩因子，它可以加重衰竭的心脏必须面对的重载，而且内皮素受体的拮抗剂已认为是一种潜在的治疗药物（Love and McMurray，1996）。所以，在严重阻性心力衰竭时，用各种血管扩张剂进行治疗可起重要的治疗作用。

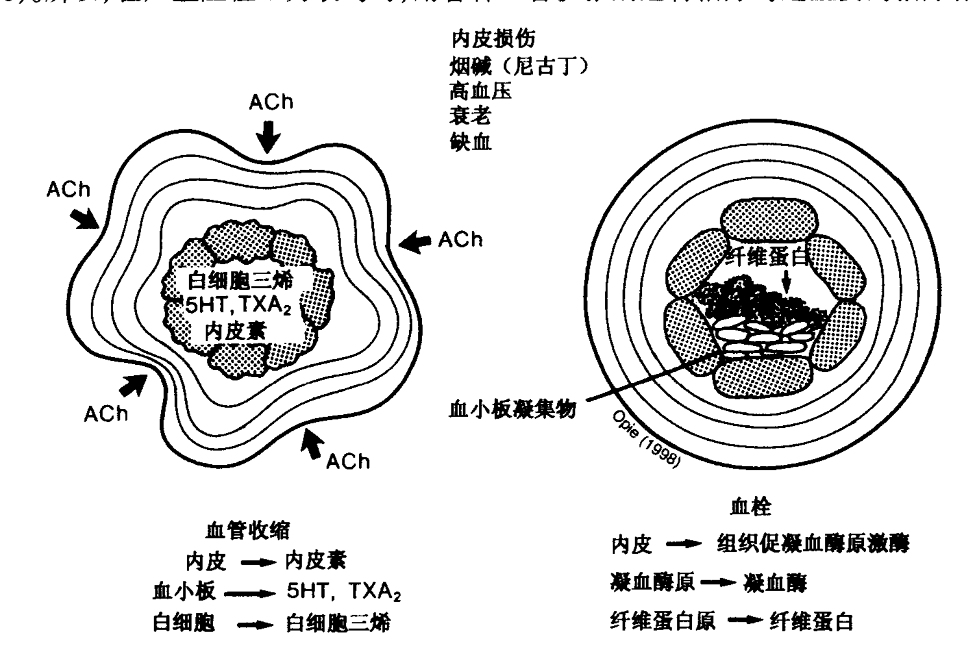


图 9-16 内皮损伤在促进血管收缩的血栓形成中的作用。在内皮损伤时，血管收缩是一个复杂的反应，至少涉及四种机制。第一，受伤的内皮直接释放内皮素。第二，血小板释放 5-羟色胺（5HT）和血栓烷 A_2（TXA_2）。第三，白细胞释放白细胞三烯。第四，副交感自主神经系统的活性，引起乙酰胆碱（ACh）的释放。在正常情况下，乙酰胆碱是血管扩张性的，在内皮损伤时，变为血管收缩性的。内皮损伤也可启动凝血作用，通过释放组织促凝血酶（thromboplastin），它引起一系列反应，最终产生纤维蛋白（fibrin）。血小板凝聚体参与血栓形成反应。

在缺血时，无论是通过实验方式或治疗措施，使血流恢复时，都可能发生过度的血管收缩，名为“无再流现象”（“no-reflow phenomenon”）。这个有害变化的根源甚为复杂，但至少一部分是由于内皮素释放引起的，后者又是在再灌流（reperfusion）时由于产生了氧的自由基而激发的。

在败血性休克（septic shock），目前的假说认为，循环中的物质，例如细胞因子（cytokines）和内毒素（endotoxins）可刺激形成氧化氮，这种氧化氮是可诱导的（iN-OS）和钙非赖性的（calcium independent）（de Belder and Radomski，1994）。这个理论认为，过度的小动脉扩张导致一种非生理性低周缘血管阻力，伴有“热休克”（“warm shock”）状态。

对创伤的止血作用

血管内皮和血小板的相互作用对止血反应极为重要。动脉发生严重损伤时，其危险性在于大出血。血液丢失和心血管的衰竭，可导致死亡。所以，完善的止血机制是至为重要的。血管内皮在止血作用中具有重要的两重作用。首先，在损伤时，内皮释放内皮素，从而促进血管收缩。此外，也失去了前列环素和氧化氮的基础性释放作用，这导致血管收缩的增加。其次，现在血小板能附着于受损的内皮，有助于引起血小板聚在一起发生凝聚作用。血管内皮对血栓形成反应也甚为重要（Zilla et al.，1993)。受伤的血小板释放 5-羟色胺（serotonin)，在内皮损伤的情况下，这引起血管收缩。血小板也可释放活性凝血酶（thrombin)，通过把纤维蛋白原（fibrinogen）变为纤维蛋白（fibrin)，启动凝血反应。而且，活性凝血酶与内皮细胞结合，刺激组织促凝血酶原激酶（tissue thromboplastin，凝血致活酶）的表达。组织促凝血酶原激酶把凝血酶原（prothrombin）变为凝血酶，加速凝血反应。

强烈的血管收缩，随着内皮发生损伤，可和凝血反应的激活发生偶联。在血管发生外部出血时，这种反应是有利的，是希望发生的。然而，与内皮发生病理性损伤时（例如高血压和尼古丁的作用)，与此类似的反应可以慢性发生，最终引起形成动脉粥样化（atheroma）和胆固醇沉积。所以，保持血管内皮的完整性在预防动脉粥样化和随后发生的冠状动脉病方面是一个重要的长期目标，这是西方社会中的主要的死亡原因。

总　结

1. *血管平滑肌的收缩机制在几个主要方面和心肌都不同*　一个不同的信号把胞质溶胶的钙增加与肌肉收缩偶联，即钙－钙调蛋白引起的肌球蛋白轻链激酶的激活。对β－兴奋剂发生反应而形成的 cAMP 抑制血管收缩，这和心肌中刺激作用不同，cGMP 在血管肌细胞起明显的血管收缩作用，然而它似乎对心肌的作用很小。血管 cGMP 是对氧化氮（EDRF）和心房利尿钠肽发生反应而形成的。cGMP 的作用机制尚不清楚，但可能涉及对重要的酶，即肌球蛋白轻链激酶的抑制作用。
2. *碰锁机制*　为保持缓慢的持续性收缩，使周缘小动脉具有血管张力，平滑肌细胞可形成弹簧锁桥（latchbridges)。血管张力控制周围血管的阻力，从而间接地控制血压。比较公认的弹簧锁桥机制是一种肌球蛋白－肌动蛋白的相互作用，这是在钙的存在下由肌球蛋白轻链激酶所引起的，但以后，虽然这些刺激已经去除，肌球蛋白和肌动蛋白仍继续相互作用。
3. *氧化氮*　是由于对增加的血流发生反应从内皮细胞释放的，在运动锻炼时可引起周缘血管扩张。这个机制是和另外更为广泛接受的两个机制共同起作用的，这就是由于运动锻炼引起的腺苷和其他血管扩张性代谢产物。血管内皮对损伤发生反应，释放血管收缩性内皮素。
4. *血管收缩性血管受体*　包括对从终末神经元释放的去甲肾上腺素发生反应的受体。去甲肾上腺素释放的速率可被乙酰胆碱和其他调节因子如血管紧张肽Ⅱ所抑制，这

是通过一个名为神经调变作用来完成的。去甲肾上腺素，血管紧张肽Ⅱ和内皮素都是血管收缩因子，它们至少一部分是通过刺激磷脂酶C发挥作用的。后者又作用于磷脂酰肌醇系统，形成肌醇三磷酸（IP_3）和二酰甘油。IP_3从肌质网释放钙，启动收缩。二酰甘油通过刺激PKC的活性，引起持续性张力性收缩。此外，所有这些血管收缩性刺激也可以促进钙通道打开。所以，它们对血管收缩活动具有两重作用。

5. L-型钙通道　是钙进入血管平滑肌的主要进入方式，根据机制可分为两类：电压控制的通道和受体控制的通道。在持续性张力性收缩时，胞质溶胶钙水平可从收缩期水平解离。解释这个现象的两个最流行的理论是形成了弹簧锁桥，此时甚至没有钙，肌球蛋白和肌动蛋白的相互作用仍能保持，而这个相互作用是对蛋白激酶C的形成发生反应才发生的，而后者是磷脂酰肌醇途径被活性的结果。
6. 钾通道　也控制血管张力。在骨骼肌运动时，从ATP形成的腺苷，可打开ATP敏感性的钾通道。这样引起的血管平滑肌超极化作用使钙通道离开其工作电压，所以钙通道停留于关闭状态。
7. 过度的周缘血管收缩　在一些疾病情况下发生，尤其是严重的阻性心力衰竭。血管内皮的完整性和持续释放氧化氮对防止血小板在内皮上的凝集至为重要。一旦内皮发生损伤，血管收缩机制即被启动，引起过度的血管收缩。而且，血管内皮的损伤也可导致血小板的沉积，这是形成动脉粥样化的第一步。

复习题（大学生用）

1. 列举血管平滑肌和心肌收缩机制之间的区别。
2. 为什么β-肾上腺能刺激引起心肌收缩，却引起血管平滑肌松弛？
3. 血管平滑肌收缩的信号系统是什么？
4. 血管内皮如何调节平滑肌的张力？
5. 什么是EDRF？它如何引起血管扩张？
6. 当血管内皮发生损伤时，调节血管张力的后果是什么？
7. 描述运动锻炼是如何引起动脉扩张的。

复习题（进修生用）

1. 血管紧张肽Ⅱ如何引起血管收缩？评述信号传递系统。
2. 血管张力是怎样保持的？为什么张力对维持血压是重要的？
3. 血管内皮如何协助调节小动脉张力？内皮损伤的后果如何？在什么疾病状态时，可发生这类损伤？
4. 什么是内皮素？在哪一种疾病中起重要作用？它是怎样发挥作用的？若这类作用能被证实，应采用什么治疗步骤以缓解这种讨论中的内皮有害作用？
5. 描述调节血管张力的主要离子通道。其中有哪些通道易受药物的影响？
6. 描述运动锻炼时肌肉血流增加的机制。

参考文献

1. Bennett BM, Waldman SA. Cyclic nucleotides and protein phosphorylation in vascular smooth muscle relaxation. In: Sperelakis N, ed. *Physiology and Pathophysiology of the Heart.* 3rd ed. Boston: Kluwer Academic, 1995;975–998.
2. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signaling. *Nature* 1993;361:315–325.
3. Bolotina VM, Najibi S, Palacino JJ, et al. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium

channels in vascular smooth muscle. *Nature* 1994;368:850.

4. Buxton ILO, Cheek DJ, Eckman D. N^G-nitrol-L-arginine methyl ester and other alkyl esters of arginine are muscarinic receptor antagonists. *Circ Res* 1993;72:387–395.
5. Buzzard CJ, Pfister SL, Campbell WB. Endothelium-dependent contractions in rabbit pulmonary artery are mediated by thromboxane A_2. *Circ Res* 1993;72:1023–1034.
6. de Belder AJ, Radomski MW. Nitric oxide in the clinical arena [Editorial]. *J Hypertens* 1994;12:617–624.
7. Dzau VJ, Gibbons GH, Cooke JP, Omoigui N. Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials and perspectives. *Circulation* 1993;87:705–719.
8. Furchgott R, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373–376.
9. Gibbons GH, Dzau VJ. Angiotensin converting enzyme inhibition and vascular hypertrophy in hypertension. *Cardiovasc Drug Ther* 1990;4:237–242.
10. Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev* 1996;76:967–1003.
11. Ishii T, Okadome K, Komari K, et al. Natural course of endothelium-dependent and independent responses in autogenous femoral veins grafted into the arterial circulation of the dog. *Circ Res* 1993;72:1004–1010.
12. Ishikawa T, Hume JR, Keef KD. Regulation of Ca^{2+} channels by cAMP and cGMP in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1993;73:1128–1137.
13. Kaddoura S, Poole-Wilson PA. Endothelin-1 in heart failure: a new therapeutic target? *Lancet* 1996;348:418–419.
14. Love MP, McMurray JJV. Endothelin in chronic heart failure: current position and future prospects. *Cardiovasc Res* 1996;31:665–674.
15. Lüscher TF, Boulanger CM, Yang Z. Interactions between endothelium-derived relaxing and contracting factors in health and cardiovascular diseases. *Circulation* 1993;87(suppl V):V36–V44.
16. Maddedu P, Anania V, Parpaglia PP, et al. Effects of HOE 140, a bradykinin B_2-receptor antagonist, on renal function in conscious normotensive rats. *Br J Pharmacol* 1992;106:380–386.
17. Masaki T. Possible role of endothelin in endothelial regulation of vascular tone [Abstract]. ***Annu Rev** Pharmacol Toxicol* 1995;35:235–255.
18. Mombouli JV, Illiano S, Nagao T, et al. Potentiation of endothelium-dependent relaxations to bradykinin by angiotensin-I converting enzyme inhibitors in canine coronary artery involves both endothelium-derived relaxing and hyperpolarizing factors. *Circ Res* 1992;71:137–144.
19. Morgan KG. The role of calcium in the control of vascular tone as assessed by the Ca^{2+} indicator aequorin. *Cardiovasc Drug Ther* 1990;4:1355–1362.
20. Morita T, Kurihara H, Maemura K, et al. Role of Ca^{2+} and protein kinase C in shear stress-induced actin depolymerization and endothelin 1 gene expression. *Circ Res* 1994;75:630–636.
21. Mullane K, Engler R. Proclivity of activated neutrophils to cause postischemic cardiac dysfunction: participation in stunning? *Cardiovasc Drug Ther* 1991;5:915–924.
22. Murphy RA. What is special about smooth muscle? The significance of covalent crossbridge regulation. *FASEB J* 1994;8:311–318.
23. Ohanian J, Izzard A, Littlewood M, et al. Regulation of diacylglycerol metabolism in vasoconstrictor hormones in intact small arteries. *Circ Res* 1993;72:1163–1171.
24. Osol G, Laher I, Cipolla M. Protein kinase C modulates basal myogenic tone in resistance arteries from the cerebral circulation. *Circ Res* 1991;68:359–367.
25. Ross R, Glomset J. The pathogeneis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976;295:369–377.
26. Schror K. Role of prostaglandins in the cardiovascular effects of bradykinin and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(suppl 9):68–73.
27. Smiesko V, Johnson PC. The arterial lumen is controlled by flow-related shear stress. *News Physiol Sci* 1993;8:34–38.
28. Toda N, Kitamura Y, Okamura T. Neural mechanism of hypertension by nitric oxide synthase inhibitor in dogs. *Hypertension* 1993;21:3–8.
29. Veltmar A, Gohlke P, Unger T. From tissue angiotensin converting enzyme inhibition to antihypertensive effect. *Am J Hypertens* 1991;4:263S–269S.

第四部分

心　脏

第 10 章

氧供应：冠状动脉血流量

在控制冠状动脉张力方面，没有一种机制是占主要地位的：神经性、体液性和局部代谢控制机制都参与调控。

J. M. Muller et al., 1996

因为从静息状态到运动锻炼之间，心脏所做的功和能量需要的变化如此之大，所以必定有某种系统对心肌提供不同量的氧。血液是从冠状循环到达心脏的（图 10-1）。冠状动脉血流量变化的速率控制着氧的供应量（图 10-2）。离开心脏在冠状窦中的血液显然脱氧并呈暗红色，但为了应答心肌缺氧，还有可能从这种血液进一步摄取少量的氧。当心脏需要更多的氧时（例如运动锻炼），这就要增加冠状动脉血流量。Berne 曾经认为，心肌通过腺苷产生的速率把对氧的需求通知冠状动脉。根据这个假说，当心脏缺氧时（例如缺血时），只需要裂解少量高能磷酸化合物，如腺苷三磷酸（ATP），已足可产生足够的腺苷使冠状动脉有力地扩张。这个理论不能解释运动锻炼时发生的反应，所以，必定还有其他血管扩张因子，例如氧化氮。冠状循环的神经控制学说强调认为，自主神经系统的活性起重要的辅助作用，而且神经性刺激可限制冠状血管扩张的程度。

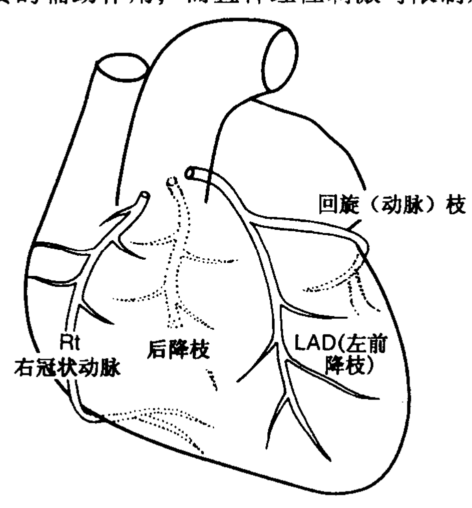


图 10-1　主要冠状动脉的解剖学。

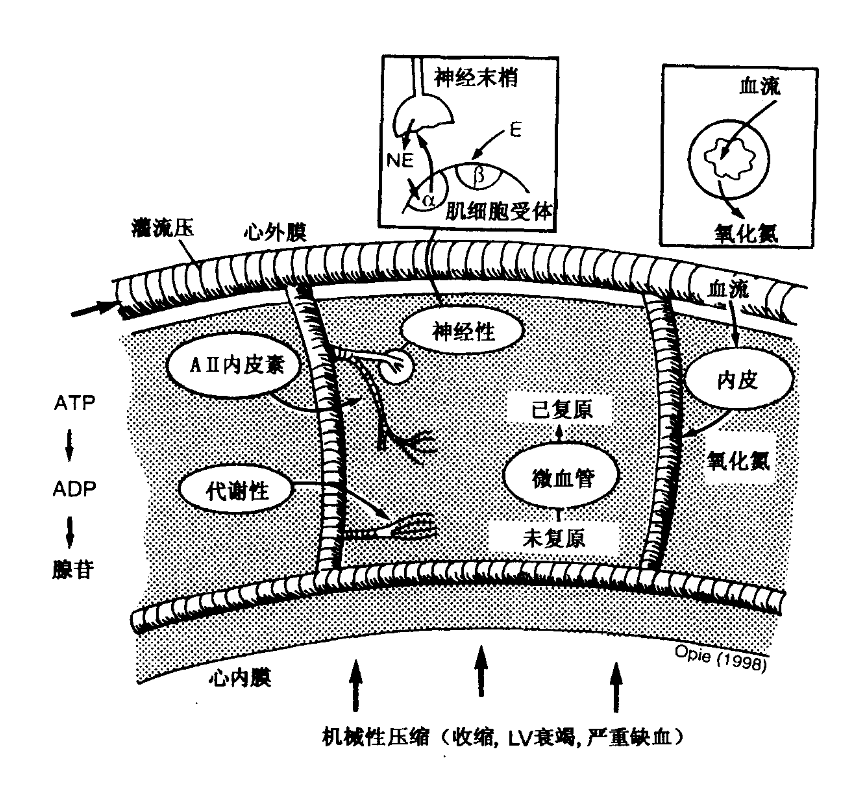


图 10-2 冠状循环的代谢性控制与神经性控制。代谢性控制是基本的调节机制，而神经性控制是辅助性的。EPI，心外膜；ENDO，心内膜。

冠状动脉循环

有两条主要冠状动脉从主动脉基部出来，分别走向左、右心室，然后不断分支，沿心脏表面走向心尖。供应左心室壁的是左冠状动脉。其主要分支是左前降支（left anterior descending coronary atery）（前室间动脉），供应部分室中隔。冠状动脉的分布形式在各种动物之间变化很大，个体之间也不尽相同。在人类，冠状动脉引起人们的关注，这是因为，一旦由于冠状动脉粥样硬化（coronary atherosclerosis）（冠心病，coronary heart disease）发生部分或全部堵塞时，心肌的氧供应就会不足。正像已经强调过的那样，心肌缺血（myocardial ischemia）发生于氧供应和需求之间的失衡，从而需求超过供应，心脏就开始遭受缺氧的影响。

阻力型和传导型动脉血管

根据调节冠状动脉血流量的观点，动脉血管可分为两个主要类型。第一类是小的阻力型小动脉（resistance arterioles），因为它们的口径狭窄，又因为阻力的增加是血管直径减小的 4 次幂（Poiseuille's 定律），所以它们构成对血流的主要的阻力。第二类是大的传导型动脉（conductance arteries），它们控制着进入阻力型血管的血量。冠状动脉血流和以下比值呈比例：跨冠状动脉床（coronary bed）的驱动压（冠状动脉压或血压）/

血管阻力。

在解剖学上，主要冠状血管阻力在于直径小于 450μm 的小的冠状小动脉（Camici et al.，1996；Chilian et al.，1989）。随着动脉的变小，几乎总冠状血管阻力的一半是源于直径 100～450μm 的血管，其他则源于更小的，直径小于 100μm 的小动脉，又名曰自主调节性血管（autoregulatory vessels）（见本章冠状动脉自主调节这一节）。

毛细血管微循环

对于心肌氧供应的控制存在于冠状小动脉（coronary arterioles），它们不断分支，直到形成薄壁的毛细血管。微循环（microcirculation）是指冠状循环中与调节末梢小动脉和毛细管有关的那一部分，它们直接执行着将氧从动脉血输送到心肌组织的功能。冠状循环的这一方面与周缘循环非常相似。毛细血管血流不是受毛细血管本身性状的控制，而是受供血小动脉张力的控制（见图 2-17）。

在正常心脏，每立方厘米有 2 000 多条毛细血管，在正常情况下，只有 60%～80% 是开放工作的。大约一条肌纤维有一条毛细血管（表 10-1）。如果动脉氧张力下压，功能性毛细血管靠复原来增加其数量（表 10-1 和表 10-2）。由于每条毛细血管非常细小，心肌容纳开放毛细血管的数量是惊人的。毛细血管的平均直径约为 3～7μm（10^{-6}m），占组织体积的 5% 以下。正常毛细血管间的距离约为 17μm（表 10-1）。动脉缺氧（arterial hypoxia）时，前毛细血管括约肌舒张，更多的毛细血管复原（recruitment），同时毛细血管之间的距离缩小为 14.5μm（表 10-2）。长时间的缺氧，这个距离进一步缩小为 11μm。这些结果支持 Krogh 的早期观点，他认为组织的代谢需求调节着毛细血管的密度。在运动锻炼时，冠状动脉血流可能加倍，但是必须要有更多的毛细血管的复原（recruitment）和管间距离的缩小，否则就不能满足组织对氧的需求。甚至只要间距从 17μm 缩短为 14μm，就可使氧的扩散进一步增加 1.5μm 的距离，这对于避免组织缺氧是一个重要的调节作用。如果这种毛细血管发生改变之后，缺氧仍然严重，溶解在组织和肌红蛋白（myoglobin）中的储备氧就要用尽。

表 10-1　心肌细胞缺氧的显微解剖[a]

左室每 mm^2 毛细血管	约为 2 500
心肌纤维（心肌细胞）每 mm^2	约为 2 500
肌纤维直径	17～18 μm
纤维/毛细血管比值	1.0
平均毛细血管直径	3～4μm
毛细血管间距离	17μm
扩散距离（毛细血管间距离的一半）	8.5μm

[a]数据来源，见 Opie，The Heart．Orlando：Grune and Stratton，1984。

表 10-2 毛细血管的复原（recruitment）[a]

	毛细血管间距离（μm）	扩散距离（μm）
正常	17	8.5
运动锻炼（估计）	14	7.0
缺氧	14.5	7.3
长时间无氧	11	5.5
最大限度复原	6.5	3.3

[a]数据来源，见 Opie，1984。

组织肌红蛋白

肌红蛋白（myoglobin）是一种结合氧的血色素样化合物，在心脏中含量不高，约为 0.25mmol/L 或 0.4g/100g。由于肌红蛋白的半数最大饱和所需的氧分压很低(2.4mmHg；Tamura et al.，1978)，即使肌红蛋白所结合的氧浓度较低（氧合肌红蛋白，oxymyoglobin)，这对于细胞内氧的运输也可能是重要的，在正常心脏，结合于肌红蛋白或溶于组织中的氧，在冠状动脉血流中断时，能维持心脏约 8 s 的收缩活动（或8 次收缩)。究竟肌红蛋白仅仅是一个少量氧的储存库呢，还是有助于氧的运输呢？这个问题仍然期待着直接的证据。

组织氧张力

在线粒体中，氧所作用的细胞色素氧化酶系统（cytochrome oxidase system）需要很低的氧张力，大约低于 0.05 mmHg（氧浓度，10^{-7}mol/L)。对于氧化磷酸化来说，这是有效组织氧张力的低限（Chance，1976)。完成线粒体功能所需的氧张力低于动脉血氧张力（约 100mmHg）的 2 000 倍。心肌组织的平均氧张力（pO_2）应当在这些数值之间。用针形微电极测量组织氧张力，需要穿刺细胞并造成损伤，这种情况已经用其他方法克服，或者在搏动心脏表面测 pO_2，或者在冻结的心肌上测量血红蛋白氧饱和度。不论采用何种技术，得到的都是相同的信息：毛细血管血红蛋白氧含量和心肌组织氧张力的数值皆变动很大，有些数值显然接近于零。由于组织 pO_2值的巨大变动范围，因此，对于任何一个给定的氧合作用，（oxygenation）状态的最佳描述都是一个散点曲线图(scatter diagram)。当 pO_2 下降时，散点曲线也跟着变化，一直到组织氧张力低于5mmHg。此外，各种细胞内呼吸色素氧合状态的测量表明，从胞质溶胶到线粒体可能存在细胞内氧张力梯度。前毛细血管括约肌的时相性开放，提示不论毛细血管复原的总水平如何，总有一些毛细血管正在开放，而另一些则老是关着。

冠状血管张力的调节

心肌的代谢需要，通过对冠状动脉血流量的控制来供应，而冠状动脉血流量又和细

胞的能量状态密切相关。当心脏工作增加或缺氧时，对工作负荷和当前递质中氧张力敏感的心肌代谢活动，一部分通过释放腺苷，进行自我调节。释放的腺苷主要作用于冠状动脉中阻力型血管小动脉上，而不作用于大的传导型动脉。由 α-肾上腺素能受体介导的血管收缩作用对于这种代谢性血管扩张作用约有 30%的限制作用（表 10-3）。

表 10-3　冠状动脉的神经性控制

神经支配	受体	受体	部位与功能
肾上腺素能交感神经	NE	Alpha	血管收缩作用
		α_1	大的传导型血管
		D/a_2	小的阻力型血管
	NE，E	Beta	血管扩张作用
		β/D_1	较大血管
		β_2	阻力型血管
胆碱能副交感神经	ACh	毒蝇碱受体	通过 NO 扩张血管（血管内皮损伤时，血管收缩）
非肾上腺素能性/非胆碱能性神经	CGRPa	CGRP 受体	通过打开 K^{ATP}通道，中度血管扩张[b]

NO：氧化氮；NE：去甲肾上腺素；E：肾上腺素；ACh；乙酰胆碱 。

[a] Yaoita et al. Circ Res 1994；75：780.

[b] Nelson and Braydin. Cardiovasc Drug Ther 1993；7：605.

血管扩张剂与收缩剂

某些神经性血管收缩因子对抗代谢性血管扩张作用（表 10-3），主要是 β-受体的肾上腺素能性激活。β-受体包括两种突触后受体，即 β_1-和 β_2-亚型。二者都促进血管收缩，至少部分地是通过 IP_3信号系统起作用的（见图 7-14）。这些血管收缩因子刺激的净效果是，增加血管平滑肌细胞胞质溶胶中的游离钙，形成钙-钙调蛋白（见第 9 章）并激活肌球蛋白轻链激酶。这种肾上腺素能血管收缩作用可被两种自主神经血管扩张性副交感胆碱能受体。此外，还有几种血小板衍生的物质，例如 5-羟色胺，当血管内皮完好无缺时，显示血管扩张作用，如果血管内皮发生损伤，则显示血管扩张作用。胆碱能刺激的一般是血管扩张性的，因为它释放氧化氮（以前名为内皮来源的舒张因子，endothelium-derived relaxation factor [EDRF]），在内皮受到损伤时，它也可变为血管收缩性的。综上所述，至少有三种基本的调节系统调节冠状动脉张力：①代谢性血管扩张系统；②神经性控制系统，既是血管收缩性的，又是血管扩张性的；③血管内皮，它可通过释放氧化氮，成为血管扩张性的，或通过释放内皮素（见第 9 章）成为血管收缩性的。另一个血管收缩因子是血管紧张肽Ⅱ（AⅡ），它大概和同一个 IP_3 血管收缩信号系统相偶联，这和内皮素及 α-受体活性的作用是一样的（见第 9 章）。这种由AⅡ介导的血管收缩作用，可能只在疾病状态时起主要作用。一般认为，当心脏工作增加或缺血

时，在这些复杂的调节机制中，代谢性血管扩张作用对于增加冠状动脉血流起着主要作用。

表 10-4　代谢性血管扩张作用

因子	作用部位	信号系统
腺苷	阻力型小动脉<100μm	A_2 受体，促进形成血管扩张性 cAMP
氧化氮	阻力型小动脉 >200μm	鸟苷酸环化酶，cGMP
ATP	ATP 敏感性钾通道	降低的 ATP 和增加的腺苷去除 ATP 对通道开启的抑制作用

代谢性调控和腺苷

局部代谢性调控是最重要的机制，使心脏氧消耗量和代谢的增加和对冠状血流增长的需要相匹配。对其确切的中介因子仍有待继续鉴定（Muller et al.，1996）。根据 Berne 的假说（1964），腺苷在改变冠状动脉循环的局部代谢性调节中起重要作用，但可能不是惟一的作用（图 10-3）。它无助于在基础状态下保持冠状血管的张力。腺苷在心肌细胞中的形成，是由于缺氧、缺血或心脏的剧烈活动，高能磷酸化合物发生降解而引起的。ATP 对腺苷的克分子比例很高，大约是 1 000 比 1，只需要减少小量的 ATP 就可以激活产生腺苷的途径，特别是作用于 5′-核苷酸酶水平上（图 10-4）。这个酶在肌纤维膜的内侧面把腺苷单磷酸（AMP）转化为腺苷。大部分腺苷离开细胞到达细胞外间隙，在此处作为一个血管扩张因子，作用于动脉血管壁。腺苷并不需要穿越血管细胞引起血管扩张。甚至当腺苷牢固地与阻碍穿透的分子结合在一起时仍能引起血管扩张。但是有人认为，腺苷通常穿透进入血管肌细胞，在这里产生血管扩张作用。但腺苷到达血液循环时，它就被腺苷脱氨基酶（adenosine deaminase）分解（图 10-5）。此酶存在于红细胞和管壁。一些药物，如潘生丁（dipyridamole），抑制腺苷脱氨基酶，导致腺苷堆积，从而增加冠状血管扩张。由于腺苷扩张的主要是小的中间性阻力型小动脉（直径在 100μm 以下），因此在心脏正常区域增加的冠状血管血流可能从缺血的心肌区域“窃取”更为需要的血流，所以这些通过增加腺苷形成而起作用的药物，只具有有限的抗心绞痛潜力（antianginal potential）。令人奇怪的是，甲基黄嘌呤（methylxanthines），包括气管扩张剂茶碱（theophylline），与腺苷竞争血管上受体的位点，抑制腺苷引起的血管扩张作用。

由于腺苷属于嘌呤类化合物，它作用与嘌呤能受体（purinergic receptors）。嘌呤能受体又进一步分为两个亚型，即对腺苷敏感的 P_1 受体和对 ATP 敏感的 P_2 受体。P_1 受体可更进一步分为 A_1-心肌受体（A_1-myocardial receptors）和 A_2-血管受体（A_2-vascular receptors）（见表 7-1）。心肌受体抑制 cAMP 形成，作用于抑制性 G 蛋白，Gi，和窦细胞超极化（见图 5-10），所以腺苷通过两种机制使心脏停搏。血管 A_2-受体位于血管平滑肌细胞，刺激形成 cAMP，因此为冠状动脉扩张提供第二个机制。尽管腺苷这个假说已被广泛接受，用以解释在缺氧和缺血状态下冠状动脉扩张的一部分已被广泛接受，但在生理性运动锻炼时，腺苷起作用的证据并不充分（Bache et al.，1988），可能依靠内

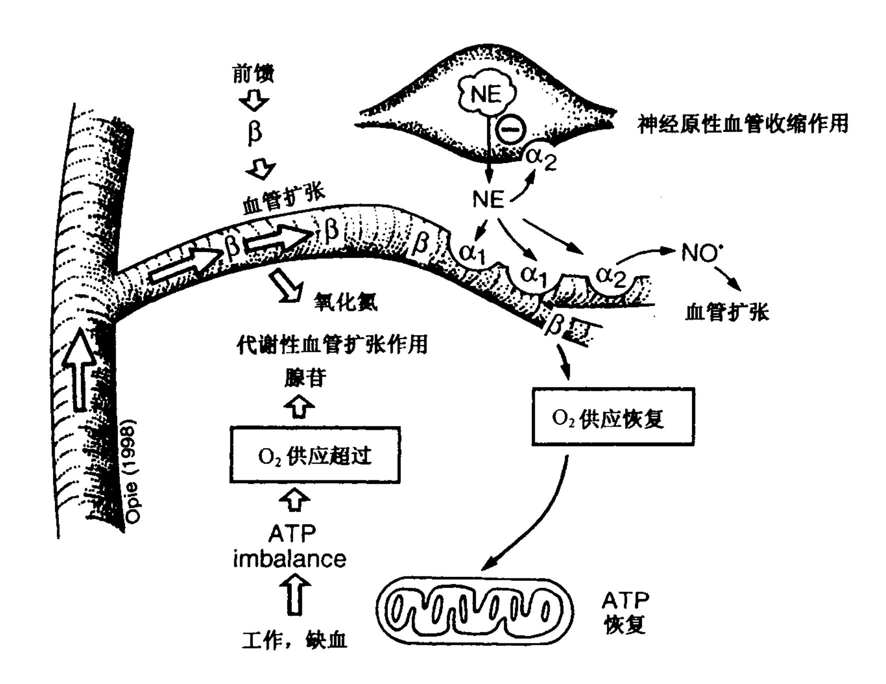


图 10-3 代谢性血管扩张因子。血管扩张因子，包括腺苷和氧化氮，在冠状循环中的局部代谢性调控作用。由于心脏工作增加或缺血，在此时，对线粒体氧供应，以合成 ATP 的速率，暂时超出了常规，以至 ATP 裂解形成腺苷。氧化氮从健康血管内皮释放。神经性因子包括血管扩张性（β-肾上腺素能）和血管收缩性（α-肾上腺素能）因子。

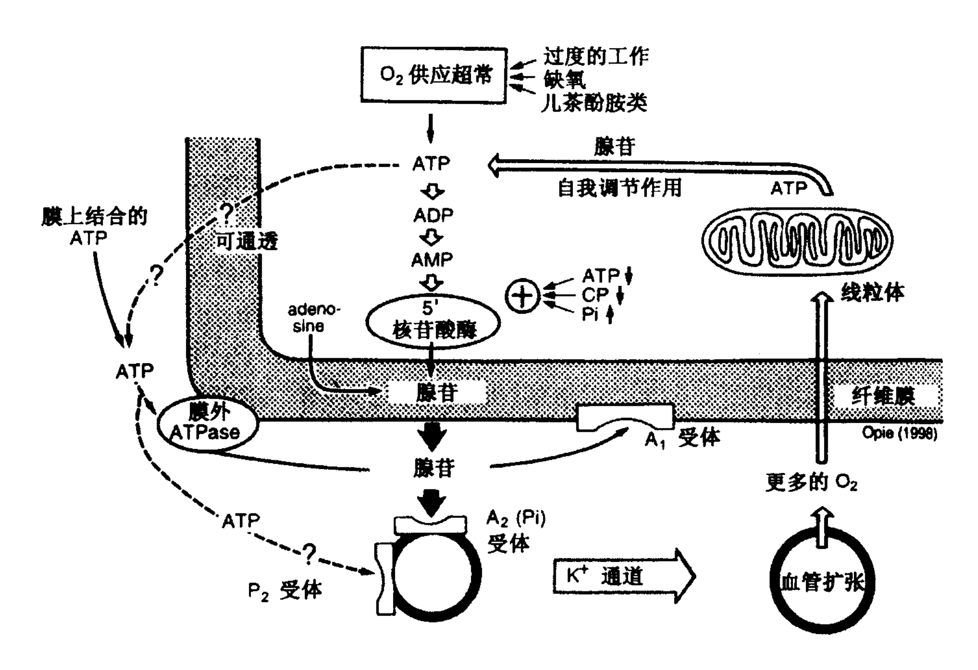


图 10-4 腺苷的血管扩张作用。在心脏工作增加和缺氧时，从 ATP 形成腺苷，作用于血管 A_2 受体(见表 7-1)引起血管扩张。ATP 也可为一种附加的扩张因子。CP:磷酸肌酸,;Pi:无机磷酸盐。

皮的因素，例如氧化氮的形成，或其他代谢性血管扩张因子在起作用。



图 10-5 冠状血管储备。测定冠状血管储备的原理是利用潘生丁抑制腺苷脱氨基酶以达到最大血管扩张作用。

然而，由于ATP-敏感性钾通道的发现，腺苷的假说进行了修改，提出了新的模型。这个通道的打开，引起血管平滑肌细胞超极化和冠状血管扩张（见图 9-14)。这些通道在正常情况下被 ATP 抑制，甚至在低浓度时也是如此。但腺苷是解除这种抑制的因素之一。所以，当在严重的心脏工作或缺血时，腺苷的形成增加（第 11 章)，所以现在已有初步证据说这个机制可能起作用。

其他代谢性血管扩张因子

氧和二氧化碳　组织氧的减少和二氧化碳张力（pCO_2）的增加在心搏动时约占冠状动脉血流变化的 40%（Broten et al.，1991)。缺氧可以通过打开 ATP 敏感性通道引起血管扩张（Nelson and Brayden，1993)。pCO_2 的增加也可以同样方式作用于细胞内酸中毒。

质子　厌氧代谢产生的质子，可直接引起冠状血管扩张并使冠状血管对附加的腺苷作用致敏。

ATP　在正常情况下，ATP 存在于细胞内，并不跨越肌纤维膜。但有一个出人意外的意见认为，缺氧或工作心脏的细胞释放少量表面 ATP（图 10-4）到循环中，这种 ATP 具有扩张血管的效应。测量缺血心脏流出血液中的 ATP 与腺苷，未能证实 ATP 有直接的扩张血管的作用（Vial et al.，1987)。

钾　钾浓度轻度增加时，也具有扩张血管的作用，浓度很高时具有收缩血管的作用。所涉及的机制比较复杂，这包括对神经递质（neurotransmitters）和肾上腺素能受体的作用，以及钾引起的氧化氮的释放（Rubauyi and Vanhoutte，1988)。当细胞外钾足够高时，将引起细胞膜去极化，以增加钙通道打开的概率，从而导致血管收缩。

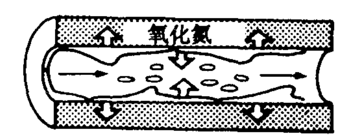
心钠素（atrial natriuretic peptide）（ANP）　ANP 是牵拉刺激时，从心房释放的。ANP 促进利尿作用和肾脏排钠。此外，ANP 也是一个心房扩张因子，作用于鸟苷酸环化酶。

前列腺素类　快速驱动心脏引起心绞痛（angina）时，有前列腺素释放到冠状静脉血液中。因此，前列腺素被认为是生理性扩张血管剂，这是不足为奇的。这些早期的观察由于近来对前列环素（PGI_2）的分离而得到支持。PGI_2 在血管内皮产生，对冠状动脉有强大的扩张作用，并可抑制血小板凝集。然而，前列腺素是否真有控制冠状循环的作用，尚存有争议。

依靠内皮的扩张作用和氧化氮

血管内皮在决定血管平滑肌张力方面的重要性已在前文讨论过了（见第 9 章）。在应答某些特意性刺激时，内皮细胞释放一种不稳定的血管扩张因子，现在已知这是氧化氮，它和以前名为 EDRF 的化合物甚为相似。氧化氮引起血管扩张，因为它在血管平滑肌细胞刺激鸟苷酸环化酶形成环鸟苷酸（cGMP)，通过增加血小板 cGMP 水平降低胞质溶胶钙，抑制血小板凝集，促进血管松弛。这样一来就减轻了生理性诱导的血小板聚集所造成的小血管堵塞的危险。与冠状动脉血流增加有关的切变力（shear forces）也可引起氧化氮的释放（图 10-6)。此外，作为应激反应（stress reaction）的一部分，当血小板由于儿茶酚胺的刺激发生凝集时，可释放 5-羟色胺及腺苷二磷酸，这二者都可刺激健康的血管内皮释放氧化氮。当冠状动脉灌注压增高时，例如在运动锻炼时，血流量也会增加。增加的血流从内皮释放更多的氧化氮。这种血流量诱导的血管扩张作用（flow-induced vasodilation）在运动锻炼时可以发生，而与腺苷的形成无关（Bache et al.， 1988)。

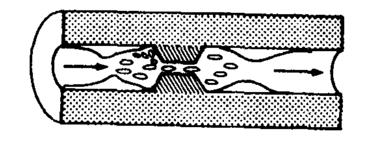




血流 ⟶ 氧化氮释放 (⇧)

扩张
抗凝聚作用 (○=血小板)

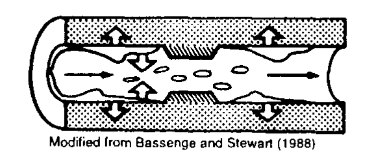




↓ 血流　↓ 氧化氮

失去血管扩张
失去抗凝聚作用





↑ 血流　↑ 氧化氮

—从相邻的内皮释放

Modified from Bassenge and Stewart (1988)

图 10-6　血流依赖性（flow-dependent）冠状血管扩张作用。在严重冠状血管狭窄时，血流依赖性冠状血管扩张作用减弱。例如根据血管造影术，氧化氮释放的增加引起狭窄部位下游的血管扩张。抗凝聚作用（antiaggregation)。氧化氮抑制血小板的凝聚。(根据 Bassenge and Stewart. Cardiovasc Drugs Ther, 1988, 2; 27－34 进行了修改)。

当血管内皮发生损伤时，例如在冠状动脉病，氧化氮的释放减少，而血管收缩性内皮素的释放增加。在冠状动脉病和内皮损伤时，血小板发生凝聚，可能从内皮释放血管收缩因子，可加速心肌缺血。在这种情况下，血管收缩性刺激压倒了代谢性血管扩张作用。一些临床工作者认为，这样的程序是不稳定心绞痛（unstable angina）的基础，当出现反复性缺血性胸痛时，这预示着要发生更为严重的心肌梗死。

交感性刺激激活冠状动脉的血管收缩性 α-肾上腺素能受体（图 10-7）。这种由 α-介导的血管收缩作用是否具有生理功能，仍有待证明（Baumgart et al.，1993）。一种观点（Muller et al.，1996）认为，假若在运动锻炼时，作为交感性刺激的一部分，α-肾上腺素能受体活性增加，引起直径＞100μm 的小动脉收缩，在小动脉下游减低的压力，可诱发肌原性血管扩张（myogentic vasodilation）。

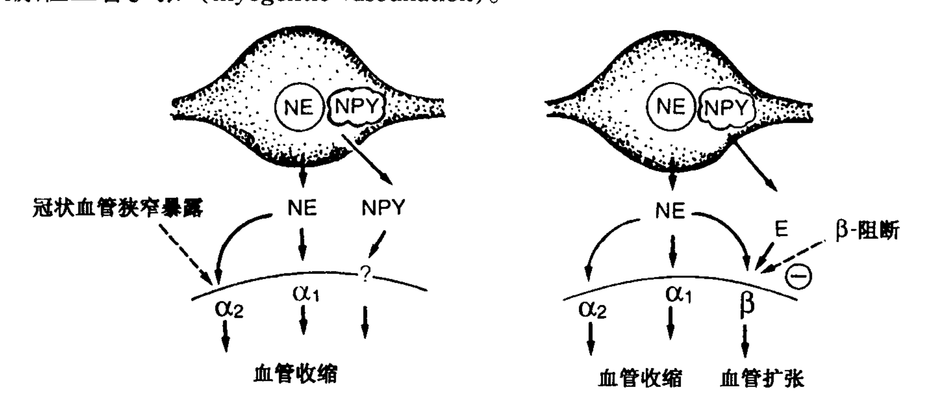


图 10-7　神经原性血管扩张作用。在生理上儿茶酚胺类去甲肾上腺素类（NE）和肾上腺素（N）都介导血管收缩作用。正性收缩能效应也可间接促进血管收缩。在冠状血管病，从终末神经元释放的去甲肾上腺素可引起收缩。冠状狭窄的增加可能显露 α_2-介导的血管收缩作用，用 Propranolol 阻断 β-肾上腺素能作用，可促进无对抗的血管收缩作用。NPY：神经肽 Y，是和 NE 一起释放的血管收缩因子（WarnerandLevy，1990）并有假说认为，在冠状血管痉挛中可起一定作用。

肾上腺素能受体的亚型　α_1-受体介导的冠状血管收缩作用主要是作用于较大的冠状动脉，而 α_1 和 α_2 这两者的活性都与较小的阻力型血管的收缩程度的控制有关（Heusch，1990）。当循环在健康状态时，交感性张力的增加，可增加通过小动脉之血流量。当冠状血管灌流压力降低时，则这两种受体亚型所介导的血管收缩作用可在全部冠状微循环中发生（Muller et al.，1996）。这样，在冠状动脉病时，肾上腺素能刺激，例如情绪紧张、严寒天气或吸烟等可导致 α-肾上腺素能血管收缩机制占相对优势，增加心肌缺血的危险。α_2-突触后肾上腺素能受体，在肾上腺素能活性增高时，例如在心力衰竭时，可能具有更大的功能意义（Parker et al.，1995），在实验方面，冠状动脉狭窄可引起 α_2-肾上腺素能活性（图 10-7），这大概是因为血管内皮损害去除了氧化氮的扩张血管作用。

神经肽 Y（neuropeptide Y）　此肽与 NE 共存于交感神经末端神经元，并与 NE 共同释放。它相对于 NE 的释放比例随着交感性刺激的增加而增加（图 10-7）。神经肽 Y 浓集于冠状动脉周围，是一种强力的血管收缩剂。有人推测，在交感性兴奋处于高水平时，它可能与冠状血管收缩有关。

血管扩张性冠状血管 β-肾上腺素能受体　除了血管收缩性 α-肾上腺素能受体之

外，还存在冠状动脉 β-肾上腺素能受体，如果受到刺激，可导致血管扩张。按照基本原理，人们预期，冠状动脉的 β-受体应当是非心肌性 β_2-亚型，然而某些数据提示恰恰相反（Amenta et al.，1991；Murphree and Saffitz，1988）。不同的 β-受体亚型可调节不同的冠状动脉，在小血管主要为 β_2-受体，在大血管则主要为 β_1-受体。在人类大的冠状动脉，主要为 β_1-受体，并位于肌肉中间层（Amenta et al.，1991）。根据前馈假说（feed-forward hypothesis），去甲肾上腺素刺激 β-受体，引起健康冠状动脉扩张，和任何心搏率或收缩性的增加均无关系（Miyashiro and Feigl，1993）。然而，当血管内皮发生损伤时，去甲肾上腺素却主要具有冠状动脉血管收缩作用。

胆碱能冠状血管扩张作用　乙酰胆碱是胆碱能信使，当用冠状动脉内途径，在血管内皮完整时冠状动脉内给与乙酰胆碱 C，通过释放氧化氮，具有很强的冠状血管扩张作用。然而，在迷走性刺激时，其血管扩张作用却是一过性的，而且较弱。

总结　纵观这些极为复杂的控制机制，可以认为，交感性 α-肾上腺素能刺激的主要效应是增加大、小冠状动脉的张力，这可以被代谢性血管扩张作用和前馈性 β-肾上腺素能性血管扩张作用所压倒。在运动锻炼时，当冠状动脉健康时，其总体效应是冠状血管扩张。但当冠状动脉有病，同时内皮也不分泌氧化氮时，则其总体效应会是血管收缩。

冠状血流量的变动

反应性充血（reactive hyperemia）这个现象用代谢性冠状动脉控制理论比神经性控制理论更易解释。当冠状动脉短时阻塞，随后再灌流时，则可出现一个短时间的血流量过度增加的超灌流（overperfusion）现象。在患者身上进行经皮穿腔血管造影术（percutaneous transluminal angioplasty）时，用气球短时间阻塞冠状动脉时，可以看到这种反应性充血现象。这个技术越来越多地用于缓解某些类型的冠状动脉疾病。这似和腺苷有关，因为，当腺苷受体被茶碱（theophylline）封闭时，反应性充血可减少 40%～100%（Warner and Levy，1990）。而且，对冠状动脉内腺苷发生反应，可发生明显的充血反应，和罂粟碱（papaverine）引起者相似（Wilson et al.，1990）。此外，血流诱导的血管扩张作用也可起作用（Muller et al.，1996）。

这些复杂的机制，主要为代谢性的控制机制，可增加冠状血流量若干倍以满足运动锻炼时对增加血流循环的需要，这充分说明冠状动脉扩张的能力。

时相性冠状血流

在心脏周期中，心室内压的变化可改变冠状血管的血流量。在收缩期，心内膜下，而不是心外膜下的动脉受到压挤（图 10-8）。一个重要的假说认为，随着左室压力增加，压挤了小动脉的血流，使心内膜下的收缩期血流减少，甚至停止。然而，与此相反，在舒张期，心内膜下血流增加。冠状循环的大部分血流量发生于舒张期。其余部分发生于收缩期，但主要发生于心外膜区（epicardial zone）。在舒张早期，心肌松弛速率减低时，早期舒张血流，即峰值血流速率可以受到损害，这可发生于缺血和再灌流

(reperfusion) 时，(Domalik-Wawrzynski et al., 1987)。用实验方法增加冠状动脉灌流时 (图 10-9)，心外膜血流的收缩性和舒张性成分都见增加，而以舒张期血流为主 (Recchia et al., 1996)。

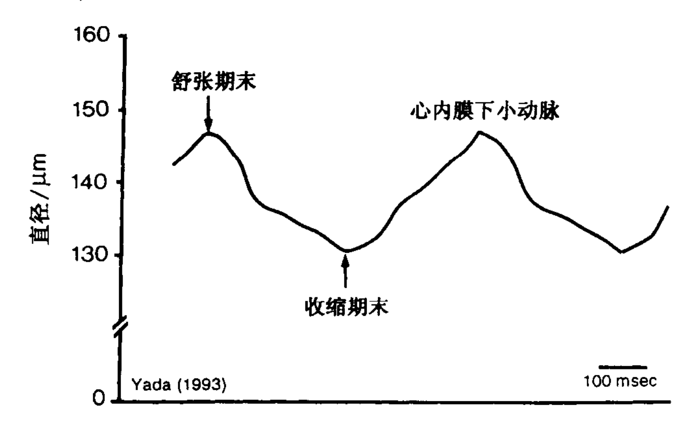


图 10-8 收缩期和舒张期心外膜小动脉直径。经美国心脏学会允许采自 Yada et al. (1993)。

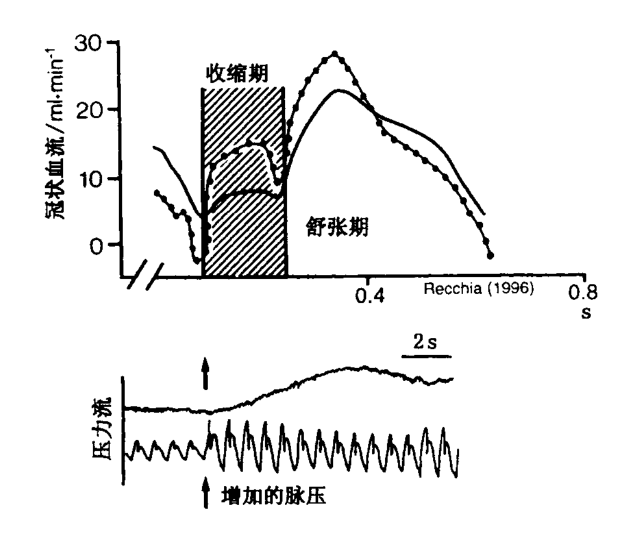


图 10-9 时相性冠状血流。犬的收缩期 (S) 和舒张期对位相冠状血流的影响。点线表示增加的脉压(见底部图)，这发生于运动锻炼时。经美国心脏学会允许，采自 Recchia et al (1996)。

当正常时相性冠状血流 (phasic coronary flow) 受到损害时，周期性血小板凝集的危害大大增加，尤其是有内皮损伤时，它可以使周期性血流减少现象恶化。

冠状自动调节作用

冠状循环的血流量由心肌对氧的需要而调节，而与动脉灌流压无关，这个过程名曰

自动调节（autoregulation）。这主要是指，在血压变动的较宽的范围内，冠状血流量仍比较保持恒定（图 10-10）。这个机制有助于保护心肌以对抗血压的突然变化。大多数自动调节作用发生于直径＞150μm 的小动脉，但若灌流压持续降低，更小的小动脉也可以参加（Chilian and Layne，1990）。但自动调节具有固定的限度，超过此限度，增加的灌流将增加冠状循环的血流量；低于此限度，将导致心肌缺血。在严重的冠状动脉狭窄的情况下，当冠状灌流压低于 50mmHg 时，冠状自动调节即进行性丧失。自动调节有关的信号系统尚未完全清楚；在自动调节反应的末端，氧化氮的形成（Smith and Canty，1993）和血管 ATP 敏感性钾通道的打开可起一定作用（Narishige et al.，1993）。此外，肌原性调节作用也可能参加（Chilian and Layne，1990）。

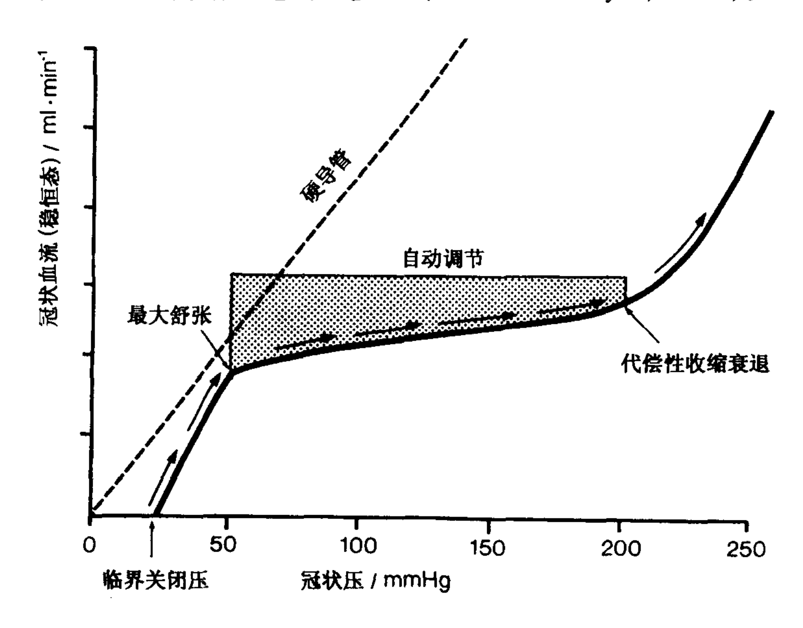


图 10-10 冠状动脉自动调节。冠状动脉自动调节在较窄的范围内保持冠状血流。

肌原性调节（myogenic control） 这种调节作用根源于血管平滑肌的内在特性（故名曰“肌原性”）。血管平滑肌对力量的增加发生反应而引起收缩，所以另外一个名称是“牵拉诱导的收缩”（“stretch-induced contraction”）。这是说，随着跨越血管壁的膨胀压力的增加，固有的血管张力也随之增加，反之亦是。这样，血管内压力增加时，引起血管膨胀的倾向，受到拮抗，从而，肌原性调节就可对冠状动脉的自动调节发挥作用，尤其是对于直径＜100μm 冠状小动脉（Muller et al.，1996）。对于肌原性张力的机制尚不了解，但牵张激发的通道可能是重要的。

运动锻炼

神志清醒的狗在急性运动时，其冠脉血流量可增加一倍（Vogel et al.，1982），在人类繁重的体育锻炼时，血流量可增加三倍（见本书第二版）。对此现象的解释包括锻炼时，平均动脉压的增高（见第 15 章），伴有更大的冠状血管灌流压和更大的脉压（图

10-9)。改进收缩期血流量的因素可包括β-肾上腺素能诱导的血管扩张作用和血流诱导的氧化氮的形成。高氧化氮的形成受到抑制时，锻炼时冠状血流扩张减低（Wang et al.，1993)。这样形成的氧化氮大概是由于机械性剪切力对血管内皮作用的结果（图10-6)。氧化氮还可能具有另一个附加的代谢性效应，这是通过对某一给定的工作负荷，减低其心肌氧摄入量来完成的（Bernstein et al.，1996)，这使心脏效率更高，减少其对氧的需要。

花园水管（garden hose）和勃起效应（erectile effects）

简而言之，被广泛接受的观点认为，冠状动脉以其扩张反应来应答增加了的心肌对氧的需要。虽然这个观点有较好的见证（Schulz et al.，1991)，但也有一些见证说明事件是以相反的顺序发生的（Opie，1965)，这正像Gregg（1963）最早发现的一样。对这个观点的解释是，更大的冠状血流可能使心室变僵硬，从而增加对氧的需要（Iwamoto et al.，1994；Vogel et al.，1982)。"花园水管"或"勃起效应"这类丰富多彩的名称，可能过分地突显了其实有的作用。而且，下述解释可能是合乎逻辑的，即在冠状动脉阻塞时，随着冠状血流的减少，动脉排空，这时将会发生一个逆转的勃起效应(reversed erectile effect)，这可使心肌缺血的区段工作减少。

缺血对冠状血流量的影响

在介绍冠心病（coronary disease）对冠状血流发生的复杂和多样的影响以前，需要对缺血后果本身进行估价。实验性缺血可通过两种机制引起血管扩张。第一，ATP裂解形成腺苷（图10-4)。第二，ATP的缺乏将激活ATP敏感性钾通道（ATP-sensitive potassium channels)，K_{ATP}，打开这个通道会引起钾从缺血的心肌早期丢失，并引起与之相关的心电图变化（见第17章)。甚至在运动锻炼时，这种缺血诱导的血管扩张作用也不是最大的，这大概是由于α-肾上腺素能受体刺激诱发的神经元性血管收缩作用或由于普通与此相伴的内皮功能失调的影响。有假说认为，用药物关闭这个通道，例如，口服抗糖尿药物（glibenclamide)，可防止缺血介导的血管扩张作用。因此，在患有急性心肌梗死的糖尿病人，最好避免使用这类药物，而改用胰岛素治疗糖尿病（Hofmann and Opie，1993)。

冠心病

冠状动脉病对冠状动脉所造成的后果是多种多样的，从弥散性损伤到局部性狭窄。缺血可有许多不同的后果。第一，冠状狭窄的直接血流动力学（hemodynamic effect）作用是降低患病动脉远端的灌流压。第二，组织缺血的间接影响是收缩衰竭，从而使左室末期舒张压增加，导致压迫心内膜下的组织并减少冠状动脉灌流，进一步促进缺血(图10-2)。第三，如前节所述，缺血对冠状循环具有直接血管扩张作用，这是通过形成腺苷和打开ATP敏感性血管钾通道来发挥作用的。第四，由于内皮在冠状动脉病中

发生损伤，这种血管扩张作用通常会被内皮介导的血管收缩力量所超越。冠状动脉狭窄引起冠状血流减少，需要动脉内腔大幅度减少。最主要的因素是狭窄的严重程度以及它所引起的血流通过狭窄区时阻力的增加（Klocke，1983）。阻力的增加量是血管口径减少量（x）的4次幂（x^4）（Poiseulle's 定律），因此，血管内径从80％减少到90％会使阻力大大增加（图10-11）。静息的血流量不受影响，一直到狭窄非常严重。根据估计，冠状循环基础流量的下降，需要血管内径下降70％，管腔面积下降90％～95％。当内径的减少＞30％时，最大扩张期血流量就开始受到损害（Klocke，1983）。

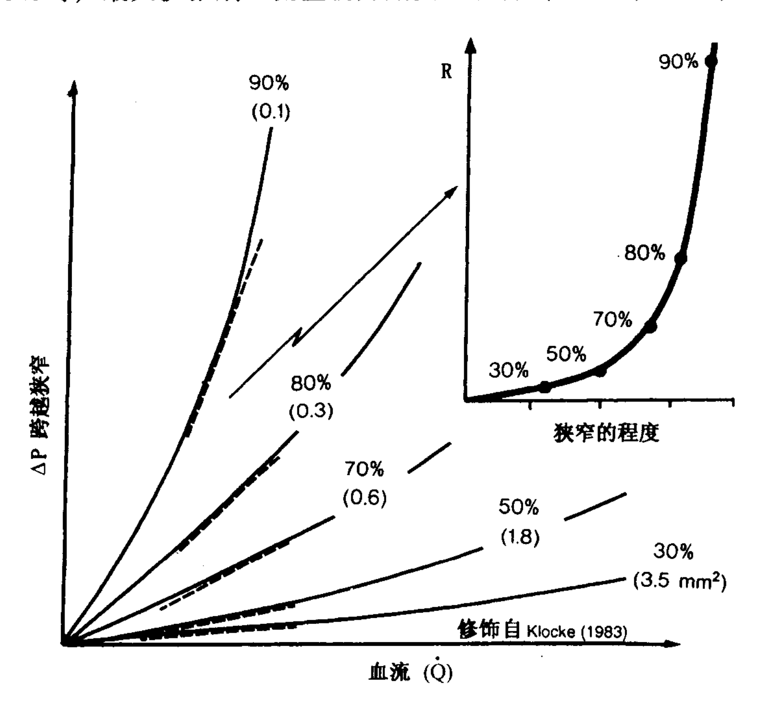


图10-11 冠状动脉狭窄和血管阻力。冠状动脉狭窄的严重性（内径）对血管阻力（R）的影响（Klocke，1983)。％：内径减小的百分数。

对某一给定的狭窄程度来说，狭窄段越长，对阻塞程度的影响也越大。对任何给定程度的固定型冠状动脉狭窄（fixed coronary stenosis）来说，这里还有一些附加因素，例如跨越狭窄区的湍流（turbulence）的程度，以及附加的血管痉挛（vascular spasm），这些因素都可进一步减少血流量（动态型狭窄，dynamic stenosis）。

随着冠状动脉灌流压减少到自动调节限度以下时（图10-10），从动脉中对氧的吸取作用也增加，然而，由于在正常情况下这种吸取作用已经接近完满的状态（Parsons et al.，1993），所以，这个机制不能充分起代偿作用，从而血红蛋白和肌红蛋白的组织氧储存减少，而呼吸链细胞色素变为氧化不足的状态。当心肌血流减少到对照的50％以下时，组织氧储存也降低到最低，任何进一步的血流量减少，都意味着呼吸链甚至更缺少氧化作用（图10-12）。其结局是形成厌氧性代谢（anaerobic metabolism）（见第11章）。

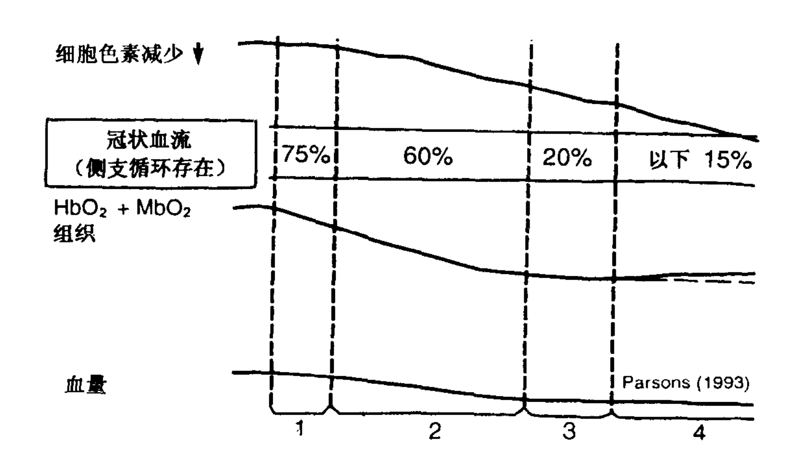


图 10-12 进行性血流减少。犬的冠状动脉左前降支。注意：组织储备的氧(肌红蛋白和血红蛋白)在早期的保护作用，伴有进行性呼吸链细胞色素酶的减少。经美国心脏学会允许，根据 Parsons et al.（1993）修改。

冠状动脉狭窄时冠状血管的阻力

正如外周血管阻力可根据主动脉压除以心输出量（见第十四章）加以计算一样，冠状血管的阻力（coronary vascular resistance）（CVR）也可以用下式计算：

CVR = 主动脉压 / 冠状血流量

狭窄冠状动脉的 CVR 称为狭窄阻力（stenosis resistance）。不必要假定冠状阻力一定是固定的。上文已讨论过动态狭窄（dynamic stenosis）的影响。血流动力学诸因素的影响也是很重要的。在严重狭窄时狭窄区下游的血压会降低到低于一个临界值，约为50mmHg，这是正常血管扩张作用和自动调节作用所必需的（Klocke，1983）。代偿性血管扩张作用的失败进一步剥夺已经缺血的心肌血流量。当存在严重的心内膜下缺血或透壁性缺血（transmural ischemia）时，就会发生左室衰竭，这会使心室内腔压力增加，并进一步降低通过狭窄区的实际灌流压（驱动压）。其他机械性和流量性因素也可以决定狭窄阻力。例如，外周血管舒张引起供给冠状动脉狭窄区灌流压的下降，会使狭窄段被动地变窄，或者由于血小板凝集也可进一步阻碍血流。这种可变性狭窄阻力，可以解释对氧需要的可变性，以及在劳力或紧张时发生心绞痛（effort angina，劳力型心绞痛）的原因。

往往冠状灌流压降得很低，低到某一数值以下（约为20～40mmHg）时，毛细血管断流并关闭，这个数值叫做临界关闭压（critical closing pressure）（图 10-10）。对其机制还是有争议的。缺血后再灌流时，血流的恢复可能受到影响，这是由于持续的临界关闭状态，由于内皮损伤和肿胀以及由于内皮素的释放。

狭窄后冠状血流

在血流受限制的冠状动脉狭窄区的远端，有一些因素有助于血管扩张。随着血流率的下降，氧化氮产生减少。而缺氧可通过产生氧化氮得到某种程度的代偿（Duncker and Bache，1994）。前文已经讨论过，ATP 裂解产生腺苷可扩展阻力型小血管。血管 ATP 敏感性钾通道也可打开，从而促进代谢性血管扩张（Gollasch et al.，1996）。

梗死动脉的解剖学部位：侧支循环

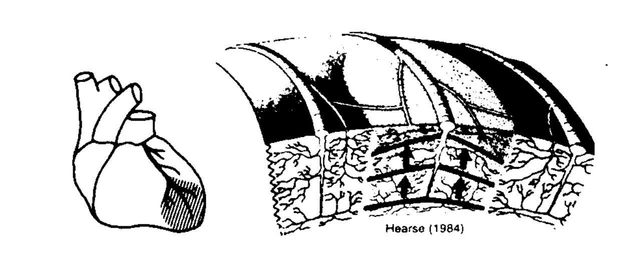
如果受到阻碍的是左冠状动脉主支，而不是其分支，则缺血的严重性就大。这可能因为分支发生阻塞，引起较小的缺血病变，可保持较好的侧支循环。一旦心内膜下发生缺血，左室衰竭进一步压挤冠状动脉，发生一种向前扩展的波阵面现象（advancing wave-front phenomenon），而且最终要波及到心外膜区（图 10-13）。小的冠状动脉受阻时，心内膜下血流首先下降，血流减少到 60％时发生代谢变化，75％时发生收缩性和 ECG 的变化（Gregg and Bedynek，1978）。当主要动脉发生阻塞时，血流稍有减少，即可发生上述反应。

侧支循环（collateral flow）是：指冠状动脉血流是通过其他动脉到达缺血区的。这是一些新生成的动脉（collateral：来自旁侧），它们现在灌注的区域原先是由已被堵塞的动脉所支配的。在某些动物种属，例如豚鼠，侧支循环是如此丰富，以致用结扎手术使一根冠状动脉完全堵塞，也不发生可检测出来的缺血损伤。而在大鼠，侧支循环的供应减少，以致发生严重的缺血损伤。对此，Schaper 富有表现力地说道："在激烈竞赛中豚鼠胜大鼠。"在人体，人们认为逐渐形成的冠状动脉堵塞，引起可变动的侧支动脉的生长，而动脉完全堵塞的后果也明显地因人而异。但这总不能说，人类心脏侧支循环可以和豚鼠比美。

心内膜下缺血

传统的观念认为，心脏的心内膜下区氧张力低，从而其代谢类型更多的是厌氧性代谢（anaerobic type of metabolism）。较低的氧张力可导致较低的氧摄取。当冠状血流减少时，心内区忍受着甚至更低的氧张力（图 10-13），因此引起磷酸肌酸更大的损耗和更多的乳酸蓄积。

心内膜下各层受到更大的机械性应激作用，所以需要更多的氧摄入，这可以解释其低组织氧张力和高氧化代谢率的原因（表 10-4）。在心内区，毛细血管的密度较高而不是较低，这一点也支持此区氧化代谢率较高的论点。这些代谢因素，再加上血流量的因素，可以解释心内膜下区容易发生缺血性损伤和坏死风险高的原因。



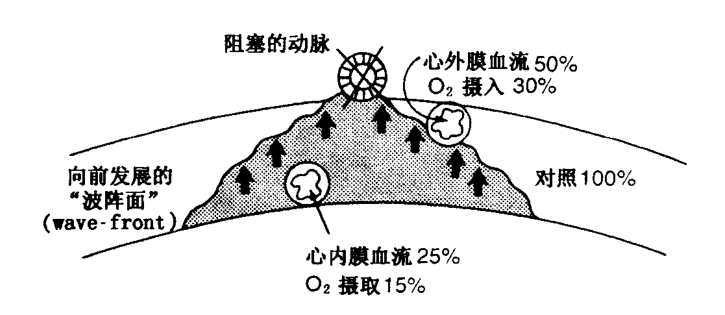


图 10-13 冠状动脉完全阻塞。冠状动脉完全阻塞首先损伤心内膜下组织。波阵面现象（wavefront）随后涉及到心外膜区域。根据 Reimer et al.，模型(Circulation1997；56：786-794)。其机制可能是由于左室衰竭使心内膜下压力进行性增长。(右上图经 David Hearse 允许复制)。

冠状动脉血管收缩和痉挛

除了冠状血管病引起的解剖学上的狭窄以外，冠状动脉变窄的第二个机制就是血管收缩（vasoconstriction）(图 10-14)。有时，特别是在大的心外膜动脉，这种血管收缩是灶性的，名曰冠状动脉痉挛（coronary spasm)。当这种痉挛再加上器质性冠状动脉疾病(organic coronary artery disease）时，就成为动态型狭窄（dynamic stenosis)。这种情况可被诱发冠状血管扩张的药物如硝酸盐类或钙拮抗剂所缓解。在临床上，血管收缩和痉挛的程度被认为是可变动的。重要的发现是，心肌缺血的诱导发生于静息时，而不是像经典的心绞痛那样发生于劳力或紧张的时候。其后果是多样性的，可以从轻度血管收缩，只有心电图有一些变化（无症状性 ST 段偏移，这被认为是不同程度的缺血性钾缺失造成的)，到透壁性缺血（transmural ischemia)，伴有静息时严重的胸痛，和典型的 ST 段 升高，这称为 Prinzmetal's 心绞痛。

对于冠状动脉痉挛伴随器质性狭窄的问题有两种解释。第一，在狭窄部位可形成血小板血栓，释放一些物质，例如 5-羟色胺和血栓素 A_2（serotonin and thromboxane A_2)，在内皮损伤存在时，它们都是血管收缩性的。白细胞可释放其他血管收缩性物质，名曰白三烯（leukotrienes)。第二，冠状动脉粥样化（coronary atheroma）可损伤血管内皮，减少这些扩张血管物质的产生，这些物质包括氧化氮和血管扩张性前列腺素（PGI_2)，此外，还可以增加血管收缩性内皮素的产生。内皮损伤可能减少某些生理性血管扩张作用，使得动脉变得对血管收缩性刺激敏感。吸烟可促进冠状动脉痉挛（Sugiishi and

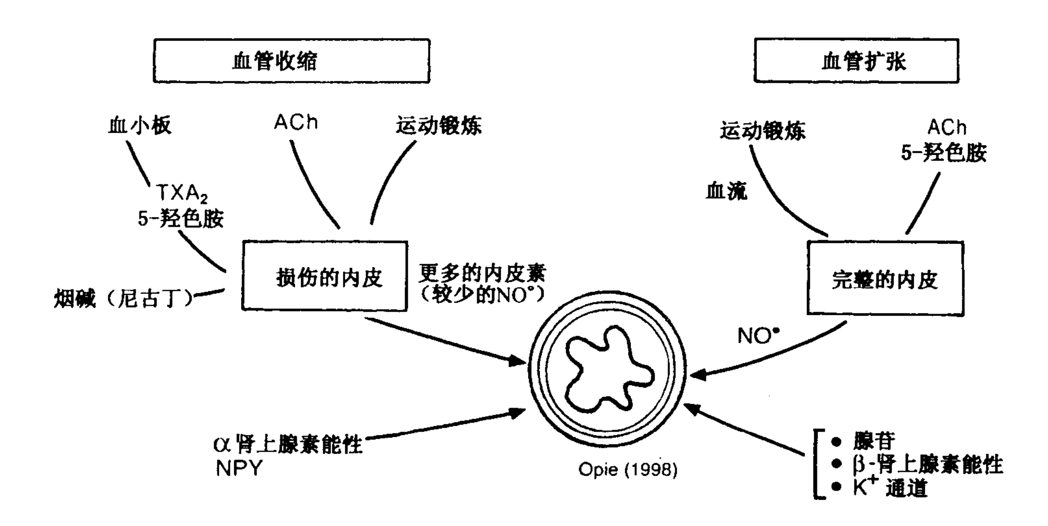


图 10-14　血管内皮和冠状血管直径。血管内皮对某些刺激发生反应时，对于决定冠状血管收缩或扩张的程度方面起重要作用。这些刺激包括乙酰胆碱（Ach）、运动锻炼和从损伤的内皮释放的 5-羟色胺。当内皮完整时，运动锻炼，乙酰胆碱和 5-羟色胺都是血管扩张性的，这是通过释放氧化氮来完成的。运动锻炼可通过腺苷的释放，通过 β-肾上腺素能性刺激和通过血流介导的氧化氮的释放来发挥作用（见图 10-6）。在损伤的内皮存在下，这些因子促进血管收缩，这大概是通过内皮素的释放。此外 β-肾上腺素能刺激变为血管收缩性的，而不是血管扩张性的。除释放 5-羟色胺外，血小板也释放血栓烷-A_2（TXA_2）。血管收缩性刺激增加发生冠状血管收缩性痉挛的风险。NPY：神经肽 Y；见图 10-7。

Takatsu，1993)。有假说认为，这是由于引起了内皮损伤。然而，在人类冠状动脉痉挛的确切的血管收缩机制仍未确定，尽管已经做了大量工作。

异常的血管（舒缩）运动　正常冠状动脉对运动锻炼的反应为血管扩张，而在冠状动脉病时，则可发生血管收缩，又名曰异常血管（舒缩）运动（abnormal vasomotion）（Kaufmann et al.，1995)。同样的，在高血压时，甚至没有冠状动脉病的血管造影的证据时，运动锻炼时的血管扩张作用即可受到损害（Frielingsdorf et al.，1996)。最可能的解释是，冠状血管病和高血压都可以造成血管内皮功能障碍。

冠状血流的储备

冠状血管储备（coronary vascular reserve）（或冠状血管扩张储备或冠状血流储备），这是根据反应性充血时的血流量和基础冠状血流量之间的比来测定的。获取最大血流量的方法包括：①冠状动脉内注射药物 dipyridamole，抑制腺苷的裂解（图 10-5)；和②注射不透射线的反差物质进行冠状血管造影时，引起的一过性缺血之后，诱发最大的充血性血流量。在缺血性心脏疾病，慢性吸烟、慢性高血压的肥大性心肌或主动脉狭窄，都可见冠状血管储备减低。在肥大的心肌冠状血管储备减低的机制，甚至在无任何明显的冠状动脉疾病的情况下，都可能和小血管损伤（微血管病，microvascular disease）有关系，或者和剪切力诱发的、伴有持续性血压增高的血管内皮损伤有关系。

心肌血流量的测量

虽然在实验方面，冠状血流的测量可用几种技术进行，包括血流探针（flow probes)，但实际上测定把血液输送到心肌去的实际速率需要不同的技术。在动物，放射性微球体（radiolabeled microspheres）的应用，可提供局部心肌血流的精确的指标。将这种微球体注入循环中，以后即分散布于整个心脏的毛细血管。对剪下的组织进行分析，在该组织块中的血流量和微球体的计数呈比例。利用这种方法，甚至对心脏很小区域的血流量都可以测量。若利用不同的放射性核素追踪法（radionuclide traces)，则在对冠状血流进行干扰以前和以后，都可以精确地定量测定。在犬中得到的微球体的数据说明，正常静止心肌血流约为 100ml/（100g·min)，在猪为 70 ml/（100g·min)。这些数据和在人类中用不同技术所得数据甚为吻合，在人类中使用的技术名正电子发射 X 射线断层术（positron emission tomography，PET)。

正电子发射 X 射线断层术　在人类用 ^{13}N-氨作为心肌血流的指示剂（Camici et al.，1996)。其基本原理是：利用动态性显影检测追踪剂 ^{13}N-NH_3 的摄入和滞留。技术的改进，可以把依靠血流的最早到达位相和由于氨转变为谷氨酰胺在心脏滞留的位相清楚地区分开来。据估计认为氨转变为谷氨酰胺的速率是恒定的，而且可以用数学方法代偿。但是甚至未经修正时，这个因子也大约仅为 10%。^{13}N-NH_3 释放进入组织的速率常数（K_1）再组合一个质量因素（即每单位质量放射的正电子数)，这样心肌血流量最终表示为，例如 90～100ml/（100g·min)（Camici et al.，1996)。若利用 $H_2{}^{15}O$ 作为示踪物，可得到类似的数值。这个技术可用于频繁重复测定血流量，由于 ^{15}O 和 ^{13}N 的半衰期较短。但 ^{13}N 的图像质量较好（DeSilva and Cannici，1994)。在人类中利用 PET 得到的数据和其他技术以及利用微球体技术在大动物，如犬和猪中所得的数据相似。PET 也可用于葡萄糖的摄取的图像分析。从而，有可能把 ^{18}F-脱氧葡萄糖（deoxyglucose）的摄取和 ^{13}N-氨的摄取进行比较，在可逆性缺血时，可见这个比值增大。PET 的主要问题是造价昂贵、有限的空间和透（心）壁的分辨率（resolution)。

铊^{201}（Thallium 201，^{201}TI)　是钾的类似物，在缺血时，心肌对它的摄取可受到损害。心肌中 ^{201}TI 的分布是两个过程造成的。初始分布反映冠状血流在心肌各区的分布。再分布（redistribution）的第二时相反映心肌细胞实际摄取。心肌对铊的摄取依赖于同一个输送钾的钠-钾泵（Na^+-K^+-ATPase)。钾只与泵的一个位点结合，而铊活跃地与两个位点结合，并且其结合率为钾的 10 倍。在灌流不足但仍存活的心肌，^{201}TI 的摄取和洗脱都缓慢。因此，正常区和缺血区放射性水平最终会趋于平衡。在梗死并结疤的心肌，组织不能摄取 ^{201}TI，也不能发生平衡。这种区别用来识别收缩微弱但仍有存活潜力的心肌区段。但用铊进行的研究并不能得到绝对血流量的测量。

总　结

1. **毛细血管**　心肌具有丰富的毛细血管供应，大约每一个心肌纤维有一条毛细血管。在正常情况下，并不是所有毛细血管都是打开的。毛细血管的补充或打开，发生于

运动锻炼或缺血引起心肌对氧的需求增加的时候，所以，可得到的氧通过很短的距离扩散进入需要它的线粒体。

2. *冠状动脉树的口径的调节*　有 4 个主要系统。第一，对运动锻炼或缺血发生反应的代谢机制。小量 ATP 裂解最终转变为血管扩张性腺苷，这个机制不如以前想的那么重要。第二，血管内皮产生重要的氧化氮，以前名曰 EDRF。第三，神经性刺激也调节血管扩张的程度。肾上腺素能刺激既引起血管扩张性 β-肾上腺素能刺激，也可以引起血管收缩性 α-肾上腺素能刺激。第四，肌原性调节虽然仍然了解很少，然而是重要的。
3. *运动锻炼时*　冠状血流大幅度增加。血流介导的氧化氮从内皮的释放甚为重要，但所有确切的信号仍不清楚。
4. *缺血*　通过产生腺苷和打开 ATP-敏感性钾通道，促进血管扩张。
5. *在冠状动脉病*　血管内皮发生损伤，氧化氮释放减缓；增加血管收缩性内皮素的活性。这样，包括血小板凝集时释放的 5-羟色胺在内的血管扩张性刺激也转变为血管收缩性刺激。这样，缺血的正常血管扩张作用本身就被相伴的内皮功能失调作用所压制，其后果是内皮素诱导的冠状血管收缩，或甚至发生痉挛。
6. *正电子发射 X 射线断层术*　通过对 $^{13}N\text{-}NH_3$ 摄入的监视，可测量人类冠状动脉血流量。若和葡萄糖的摄入联合应用，则可成为在冠状动脉中估价组织存活性的有力工具。

复习题（大学生用）

1. 什么是氧化氮？它在何处和如何形成？它的生理学效应是什么？
2. 什么是冠状血管阻力（coronary vascular resistance）？有何重要性？
3. 描述冠状动脉的自主性控制（autonomic control）。
4. 什么是冠状血管的自动调节（autoregulation）？对这个效应请提出一个机制。
5. 代谢性血管扩张作用是怎样发生的？

复习题（进修生用）

1. 为什么运动锻炼时冠状血流增加？
2. 在冠状血流的生理性调节方面血管内皮起什么作用？
3. 什么是内皮功能异常？它在改变对缺血的反应方面起什么作用？
4. 冠状血管疾病是如何改变正常的生理性冠状血管的反应的？
5. 描述在人类中测量心肌血流量的原理。

参考文献

1. Amenta F, Coppola L, Gallo P, et al. Autoradiographic localization of β-adrenergic receptors in human large coronary arteries. *Circ Res* 1991;68:1591–1599.
2. Bache RJ, Dai XZ, Schwartz JS, Homans DC. Role of adenosine in coronary vasodilation during exercise. *Circ Res* 1988;62:846–853.
3. Baumgart D, Ehring T, Kowallik P, et al. Impact of α-adrenergic coronary vasoconstriction on the transmural myocardial blood flow distribution during humoral and neuronal adrenergic activation. *Circ Res* 1993;73:869–886.
4. Berne RM. Regulation of coronary blood flow. *Physiol Rev* 1964;44:1–29.

5. Bernstein RD, Ochoa FY, Xu X, et al. Function and production of nitric oxide in coronary circulation of the conscious dog during exercise. *Circ Res* 1996;79:840–848.
6. Broten TP, Romson JL, Fullerton DA, et al. Synergistic action of myocardial oxygen and carbon dioxide in controlling coronary blood flow. *Circ Res* 1991;68:531–542.
7. Camici PG, Groplert RJ, Jones T, et al. The impact of myocardial blood flow quantitation with PET on the understanding of cardiac diseases. *Eur Heart J* 1996;17:25–34.
8. Chance B. Pyridine nucleotide as an indicator of the oxygen requirements for energy-linked functions of mitochondria. *Circ Res* 1976;38(suppl I):I31–I38.
9. Chilian WM, Layne SM. Coronary microvascular responses to reductions in perfusion pressure. Evidence for persistent arteriolar vasomotor tone during coronary hypoperfusion. *Circ Res* 1990;66: 1227–1238.
10. Chilian WM, Layne SM, Klausner EC, et al. Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole. *Am J Physiol* 1989;256:H383 H390.
11. De Silva R, Camici PG. Role of positron emission tomography in the investigation of human coronary circulatory function. *Cardiovasc Res* 1994;28:1595–1612.
12. Domalik-Wawrzynski LJ, Powell J Jr, Guerrero L, Palacios I. Effect of changes in ventricular relaxation on early diastolic coronary blood flow in canine hearts. *Circ Res* 1987;61:747–756.
13. Duncker DJ, Bache RJ. Inhibition of nitric oxide production aggravates myocardial hypoperfusion during exercise in the presence of a coronary artery stenosis. *Circ Res* 1994;74:629–640.
14. Frielingsdorf J, Seiler C, Kaufmann P, et al. Normalisation of abnormal coronary vasomotion by calcium antagonists in patients with hypertension. *Circulation* 1996;93:1380–1387.
15. Gollasch M, Ried C, Bychkov R, et al. K^+ currents in human coronary artery vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1996;78:676–688.
16. Gregg DE. Effect of coronary perfusion pressure or coronary flow on oxygen usage of the myocardium. *Circ Res* 1963;13:497–500.
17. Gregg DE, Bedynek JL. Compensatory changes in the heart during progressive coronary artery stenosis. In: Maseri A, Klassen GA, Lesch M (eds). *Primary and Secondary Angina Pectoris*. Orlando, FL: Grune & Stratton, 1978;3–11.
18. Heusch G. Alpha-adrenergic mechanisms in myocardial ischemia. *Circulation* 1990:81:1–13.
19. Hofmann D, Opie LH. Potassium channel blockade and acute myocardial infarction: implications for management of the non-insulin requiring diabetic patient. *Eur Heart J* 1993;14:1585–1589.
20. Iwamoto T, Bai X-J, Downey HF. Coronary perfusion related changes in myocardial contractile force and systolic ventricular stiffness. *Cardiovasc Res* 1994;28:1331–1336.
21. Kaufmann P, Vassalli G, Utzinger U, Hess OM. Coronary vasomotion during dynamic exercise: influence of intravenous and intracoronary nicardipine. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:624–631.
22. Klocke FJ. Measurements of coronary blood flow and degree of stenosis: current clinical implications and continuing uncertainties. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:31–41.
23. Miyashiro JK, Feigl EO. Feedforward control of coronary blood flow via coronary β-receptor stimulation. *Circ Res* 1993;73:252–263.
24. Muller JM, Davis MJ, Chilian WM. Integrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation. *Cardiovasc Res* 1996;32:668–678.
25. Murphree SS, Saffitz JE. Delineation of the distribution of beta-adrenergic receptor subtypes in canine myocardium. *Circ Res* 1988;63:117–125.
26. Narishige T, Egashira K, Akatsuka Y, et al. Glibenclamide, a putative ATP-sensitive K^+ channel blocker, inhibits coronary autoregulation in anesthetized dogs. *Circ Res* 1993;73:771–776.
27. Nelson MT, Brayden JE. Regulation of arterial tone by calcium-dependent K^+ channels. *Cardiovasc Drug Ther* 1993;7:605–610.
28. Opie LH. Coronary flow rate and perfusion pressure as determinants of mechanical function and oxidative metabolism of isolated perfused rat heart. *J Physiol* 1965;180:529–541.
29. Parker JD, Newton GE, Landzberg JS, et al. Functional significance of presynaptic α-adrenergic receptors in failing and nonfailing human left ventricle. *Circulation* 1995;92:1793–1800.
30. Parsons WJ, Rembert JC, Bauman RP, et al. Myocardial oxygenation in dogs during partial and complete coronary artery occlusion. *Circ Res* 1993;73:458–464.
31. Recchia FA, Senzaki H, Saeki A, et al. Pulse pressure-related changes in coronary flow in vivo are modulated by nitric oxide and adenosine. *Circ Res* 1996;79:849–856.
32. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Potassium-induced release of endothelium-derived relaxing factor from canine femoral arteries. *Circ Res* 1988;62:1098–1103.

33. Schaper W. Experimental infarcts and the microcirculation. In: Hearse DJ, Yellon DM (eds). *Therapeutic Approaches to Myocardial Infarct Size Limitation*. New York: Raven, 1984;79–90.
34. Schulz R, Guth BD, Heusch G. No effect of coronary perfusion on regional myocardial function within the autoregulatory range in pigs. Evidence against the Gregg phenomenon. *Circulation* 1991; 83:1390–1403.
35. Smith TP, Canty JM Jr. Modulation of coronary autoregulatory responses by nitric oxide. Evidence for flow-dependent resistance adjustments in conscious dogs. *Circ Res* 1993;73:232–240.
36. Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993;87:76–79.
37. Tamura M, Oshino N, Chance B, Silver I. Optical measurements of intracellular oxygen concentration of rat heart in vitro. *Arch Biochem Biophys* 1978;191:8–22.
38. Vial C, Owen P, Opie LH, Posel D. Significance of release of adenosine triphosphate and adenosine induced by hypoxia or adrenaline in perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:187–197.
39. Vogel WM, Apstein CS, Briggs LL, et al. Acute alterations in left ventricular diastolic chamber stiffness. Role of the "erectile" effect of coronary arterial pressure and flow in normal and damaged hearts. *Circ Res* 1982;51:465–478.
40. Wang J, Wolin MS, Hintze TH. Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation of epicardial coronary artery in conscious dogs. *Circ Res* 1993;73:829–838.
41. Warner MR, Levy MN. Sinus and atrioventricular nodal distribution of sympathetic fibers that contain neuropeptide gamma. *Circ Res* 1990;67:713–721.
42. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, et al. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990;82:1595–1606.
43. Yada T, Hiramatsu O, Kimura A, et al. In vivo observation of subendocardial microvessels of the beating porcine heart using a needle-probe videomicroscope with a CCD camera. *Circ Res* 1993;72: 939–946.

第 11 章

燃料：需氧和厌氧代谢

人类心脏每日必须合成约 35kg 腺苷三磷酸（ATP）以保持泵的功能（Taegtmeyer, 1994）。为此，需要充分灵活的冠脉循环为满足能量需要，提供持续不断的氧供应，例如在运动锻炼时。心脏也需要恒定的燃料供应，这大部分来自冠脉循环，而心肌糖原作为一种储备，以支持突然增加的心脏工作。这些燃料通过中间代谢作用，裂解为乙酰 CoA（乙酰辅酶 A, acetyl coenzyme A），这是两个碳的片段在线粒体中可进入三羧酸循环（图 11-1）。

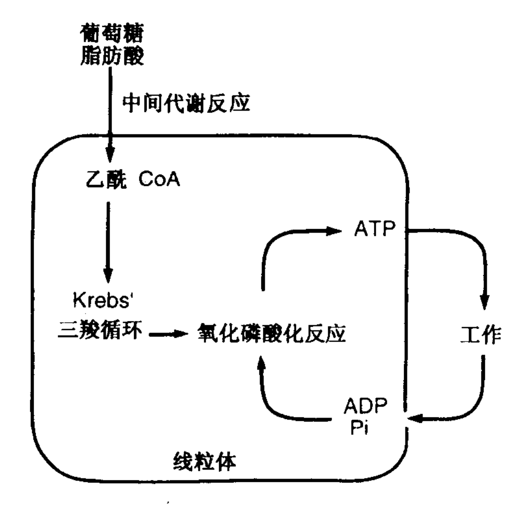


图 11-1　中间代谢作用。燃料（葡萄糖和脂肪酸）通过中间代谢反应，准备在线粒体中产生能量。此图的设计者为 L. H. Opie。

心脏对燃料的摄取，一部分依靠他们在动脉中的浓度，一部分也根据能量的需要。在每一种情况下，都需要正常的冠状动脉，对能量需要的增加都能发生反应。若由于冠状动脉病而发生了心肌缺血（血流不佳），这样氧化代谢将代之以葡萄糖和糖原裂解为乳酸，产生厌氧性能量，这对心肌的存活具有重要作用。

当心肌的氧供应正常时，在三羧酸循环（citrate cycle）中由有氧代谢作用形成的高水平的柠檬酸（citrate）和 ATP，就对糖酵解作用（glycolysis）产生抑制（Randle and Morgan, 1962）。在缺氧（anoxia）或严重低氧（hypoxia）时，氧化型代谢作用停止，柠檬酸和 ATP 水平降低，糖酵解作用受到刺激（图 11-2）。糖酵解作用甚至在厌氧时也可提供有限的能量（厌氧型 ATP）。当极度低氧之外还有严重缺血时，氧和葡萄糖的输

送都停止，糖酵解作用也可能降低。所以严重缺血可限制心肌组织存活的能力。

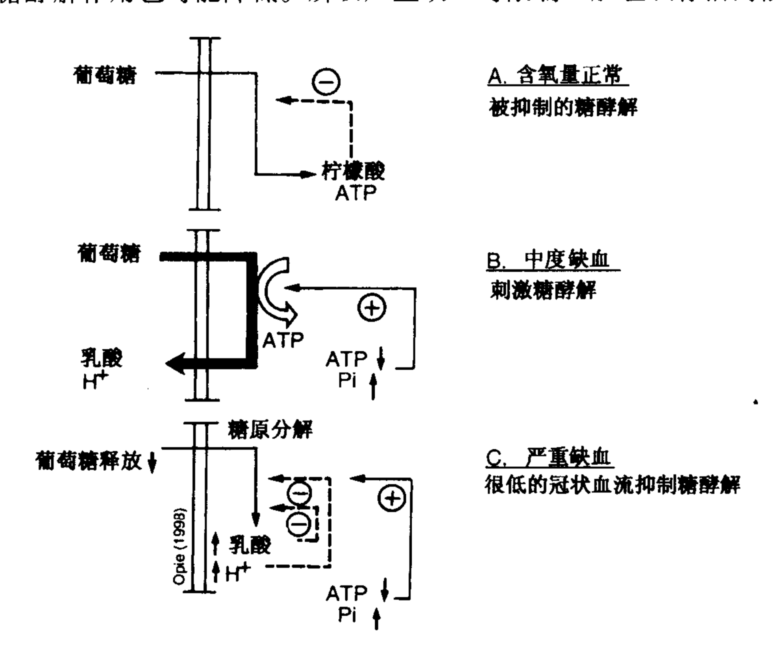


图 11-2 糖酵解作用。A：在充氧正常的心脏，组织柠檬酸和 ATP 高，对糖酵解有抑制作用。B：当冠状血流中度降低时（中度缺血），糖酵解作用被刺激。C：在严重的缺血（氧和冠状血流同时严重丧失），葡萄糖供应减少和糖原的耗竭，以及乳酸和质子的蓄积时，都对糖酵解有抑制作用，尽管低含量的心肌 ATP 有引起加速作用的倾向。

另一个应付低氧或缺血的办法是把心肌细胞对 ATP 的需要，下调到新的代谢减退的状态（hypometabolic state）（Hochachka et al., 1996），这可能解释冬眠状心肌（hibernating myocardium）的适应作用（见第 19 章）。

人类心肌的燃料

Bing 在 20 世纪 50 年代已经指出（表 11-1），心肌在进食状态下，利用碳水化合物，在禁食状态下，利用脂肪酸作为主要的能量来源。在禁食状态下，血中自由脂肪酸（free fatty acid）（FASS）水平增高。高速率的脂肪摄入主要用于氧化型代谢反应（图 11-3），所以脂肪成为主要的能量来源（Neely and Morgan, 1974; Opie, 1968）当脂肪酸被氧化时，葡萄糖的代谢受到抑制，摄取的葡萄糖越来越多的被转化为糖原，这就是脂肪酸氧化对葡萄糖的节约效应（glucose sparing effect）（Randle et al., 1963）。与此相反，在碳水化合物进食期（图 11-4），当循环中葡萄糖和胰岛素水平增高时，循环中的脂肪酸水平受到抑制。心脏对脂肪酸摄入也减少，脂肪酸对糖酵解作用的抑制被解除，葡萄糖的氧化增加。而且葡萄糖代谢也直接抑制脂肪酸的代谢。

表 11-1 营养状态或运动锻炼时对人类心肌利用燃料进行氧化代谢的影响：氧抽提比例是按充分氧化时抽提各种底物计算的

状况	葡萄糖 (OER%)	丙酮酸 (OER%)	乳酸 (OER%)	总 CHO (OER%)	FFA (OER%)	TG (OER%)	酮 (OER%)	氨基酸 (OER%)	呼吸商
胰岛素（葡萄糖 5mmol/l）[a]	6	44	51	101	3	—	—	—	接近 1.0
进食	—	—	—	92	5	—	—	—	接近 1.0
饭后 CHO 食品[b]	68	4	28	100	—	—	—	—	0.94
饭后脂类食品	10	—	10	20	30	50	—	—	—
禁食，12 小时[c]	31	2	28	61	34	—	5	0	—
同样，在运动锻炼中	16	0	61	77	21	—	2	0	—
同样，恢复	21	2	36	59	36	—	3	0	—
禁食，过夜，休息	27	1	11	38	62	14	7	—	0.74
禁食，过夜，经过纠正[d]	5	1	11	17	62	14	7	—	0.74

OER：氧抽提比例；CHO：碳水化合物；TG：甘油三酯；—：无数字。

[a] Ferronnini, Am & Physiol 1993; 26: E308

[b]在轻度低脂早餐后 2～3 h 测量的。

[c]少量早餐后午间的早期测量的。

[d]纠正为急性葡萄糖氧化速率。见 Wisneski et al. & J Clin Invest 1985; 76: 1819.

其他参考资料，见 Opie (1989)。

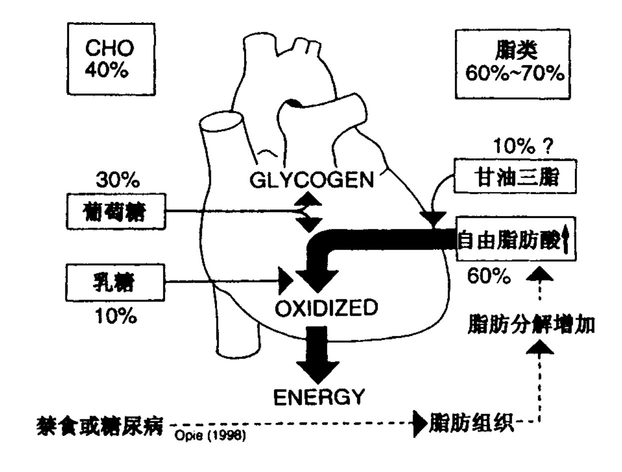


图 11-3 底物的代谢：禁食状态。本图显示血液中 FFAs 水平高时的底物代谢型式，如发生于禁食期或控制不佳的糖尿病时。血液高 FFAs 被心肌优先于葡萄糖和乳酸所氧化。脂质的利用占心脏氧的摄入量的 60%～70%，而碳水化合物的利用少于 40%的氧摄入量。使用这种间接方法可能出现的错误意味着氧摄取比例的总和（见表 11-1）不等于 100%，CHO：碳水化合物。

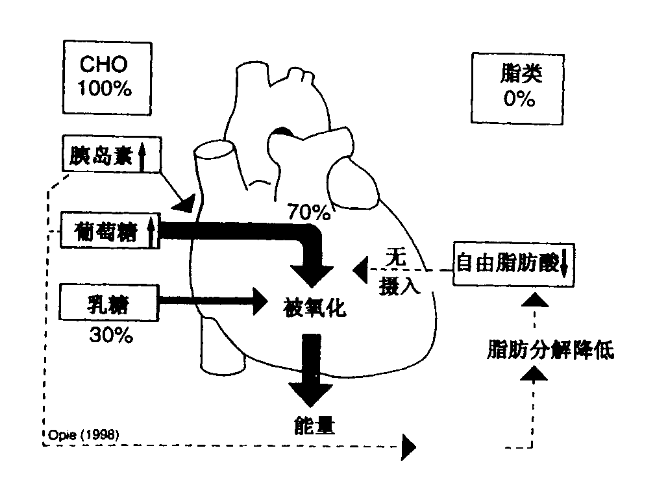


图 11-4　底物的代谢：进食状态。高碳水化合物食品或输入葡萄糖之后，血液中葡萄糖和胰岛素增高，血液 FFAs 减低和葡萄糖变为心脏的主要燃料，碳水化合物可占氧摄取量的100％。CHO：碳水化合物。

刚刚食用了高脂肪的奶油和乳酪食品的病人，在饭后脂血（lipemia）期间，血中甘油三酯（triglycerides）显著增高。甘油三脂被脂蛋白脂肪酶（lipoprotein lipase）转化为 FFAs；以后进入脂肪酸氧化途径。在这种特殊情况下，循环中的甘油三脂变成了主要心肌燃料。在急性运动锻炼时，血中乳酸增加，乳酸就成为主要的燃料。乳酸可抑制葡萄糖的氧化和 FFAs 摄入，现在这二者在运动锻炼时对心脏能量需要只各自提供 15％～20％。只有在饥饿或严重糖尿病型酮病（diabetic ketosis）时，酮体对心肌能量代谢起重要作用，因为，和脂肪和乳酸一样，他们的摄取是浓度依赖性的。在缺血时，对底物的摄入从以脂类为主改变为以碳水化合物为主。

上述的平衡的研究根据两个假设：即有一个稳恒因素，而且有关的燃料是被完全氧化的。然而，其中可能有较多的非氧化型结果，或者在摄入一个分子和其最终氧化之间也可能有明显延滞。在葡萄糖的情况下，这种延滞的原因可能由于是事先要转化为糖原（Taegtmeyer，1994）。

葡萄糖-脂肪酸循环　葡萄糖和脂肪酸在进食和禁食时作为主要燃料的明显的相互变化是使人印象深刻的（图 10-3，10-4），并成为 Randle et al（1963）首先提出葡萄糖-脂肪酸循环的基础。正是脂肪组织周期性的打开和关闭 FFA 的生成反应，才是这个周期的基本事件。在禁食状态，脂肪组织裂解，释放 FFA，抑制心脏对葡萄糖的代谢。在进食时，葡萄糖和胰岛素抑制脂肪酸的这种释放，而葡萄糖就变为主要燃料。任何一个给定的燃料对心脏氧化的贡献在全天中都要根据循环中的水平而发生变化，而且根据食物和运动锻炼每分钟都有变化。

葡萄糖的氧化代谢　从血流摄取氧通过肌纤维膜进入心脏细胞是由于葡萄糖输送因子 GLUT4 和 GLUT1 控制的，他们具有立体特异性（stereospecific），对葡萄糖的特异性比对循环中其他的糖类高（Lopaschuk and Stanley，1997；Pessin and Bell，1992）。这类葡萄糖输送作用不需要能量，因为细胞外间隙中葡萄糖要比胞质溶胶中浓度高得多。当葡萄糖输送因子受到刺激时，葡萄糖的摄入增加，例如心脏工作增加，在进食状

态和发生了低氧或缺血时，所有这些状态都可能增加糖酵解作用。与此相反，葡萄糖的摄取被抑制糖酵解作用的因素所降低：低工作负荷，禁食状态，或严重的糖尿病。后两种情况的共同因素是高血液脂肪酸水平，这又可以抑制葡萄糖在肌肉中的输送因子（Roden et al, 1996）。

胰岛素　是循环中的激素，在进食状态下，其水平增高，它可以增加肌纤维膜上葡萄糖载体的数目（图 11-5）。胰岛素可把葡萄糖载体 GLUT4 和 GLUT1，从膜内不可达到的部位转位于肌纤维膜外侧的位点（Russell et al, 1996；Young et al, 1997）。所以胰岛素可刺激葡萄糖载体在其内侧和外侧位点之间的再循环作用。胰岛素和特异性胰岛素受体结合，这包括一个外侧 α-亚单位和一个内侧 β 亚单位。当胰岛素占据了外侧 α 位点时，其 β 亚单位可发生快速的自我磷酸化作用（White and Kahn, 1994）。这个自我磷酸化作用（autophosphorylation）可大大扩增胰岛素的作用，从而又激活肽激酶（peptide kinase）使酪氨酸（tyrosine）磷酸化。在这一步以后，对其下游的反应尚未澄清（White and Kahn, 1994）。现在可把近年来流行的观点总括如下：酪氨酸磷酸化可增加胰岛素受体底物-1（IRS-1）（insulin receptor rubatrate-1）的活性，它把信息又传给几种不同的信号传送系统，已通过磷酸化作用增加各种重要酶之活性，包括糖原合成酶和丙酮酸脱氢酶。此外，通过完全不同的另外一个涉及有丝分裂原激活的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase）（MAPK），ISR-1 可促进生长途径（图 11-5）。现仍不清楚，葡萄糖载体是如何被激活的。这样，胰岛素通过尚未完全了解的机制完成其多样的作用。

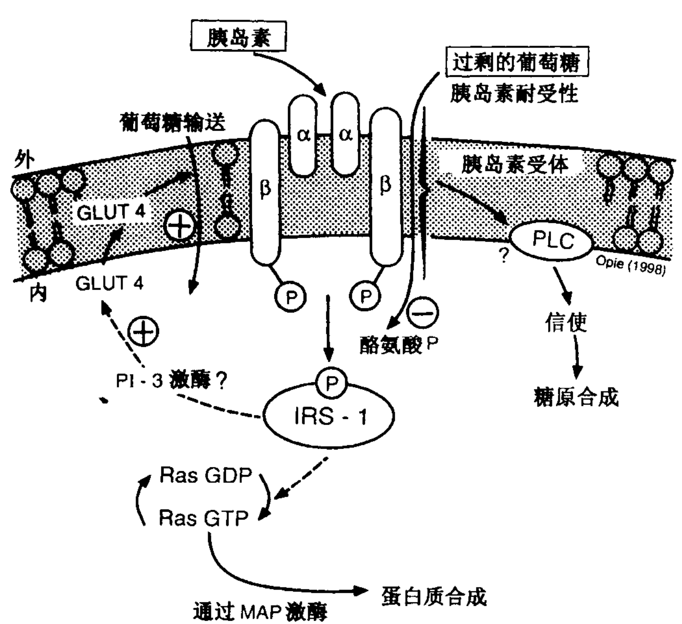


图 11-5　胰岛素信号系统。注意酪氨酸磷酸化作用的重要性及可被高血糖抑制的观点，它可和胰岛素耐受性有关。GLUT4：葡萄糖输送因子 4；α、β 为胰岛素受体的 α 和 β 亚单位；P：磷酸化作用；IRS：胰岛素受体底物；MAPK：有分裂原激活的蛋白激酶；P1：磷脂酰肌醇（phosphotidylinositol）；PLC：磷酸脂酶 C。

胰岛素耐性　这是指在某些疾病中，对于显然正常甚至水平增高的胰岛素发生反应时，葡萄糖的输出作用发生障碍的现象。这些疾病包括成熟期发病的糖尿病（maturity-onset diabetes），阻性心力衰竭，和某些类型的高血压（见本章临床应用一节）。

糖酵解途径

糖酵解是把葡萄糖转化为丙酮酸的代谢途径。在正常氧化代谢作用中，糖酵解产生丙酮酸，随后进入三羧酸循环（citrate cycle，或柠檬酸循环）进行氧化。这样，糖酵解作用产生 ATP 并不仅在厌氧情况下从糖酵解产生。虽然主要是在厌氧代谢条件下，比较少量的糖酵解的 ATP 在保持膜功能方面起重要作用。

糖酵解作用的途径可分为两个阶段（详情见本书第二版表 10-5）。在胞质溶胶内自由葡萄糖甚少，所以心肌细胞摄入的任何葡萄糖都会被抓住，并快速被单方向的己糖激酶（hexokinase）转化为葡萄糖 6-磷酸（glucose 6-phosphate）。后一种化合物或进入糖原合成，或进入糖酵解作用。糖酵解作用把葡萄糖 6-磷酸转化为含两个磷酸基的化合物，果糖 1，6-二磷酸（fructose 1，6-bisphosphate），这是在磷酸果糖激酶（phosphofructokinase）（PFK）的影响下进行的。在参与糖酵解途径的各种酶中，PFK 是少数调节流通的几个酶中的一个。当它的活性增加时，例如在低氧时，葡萄糖 6-磷酸以增加的速率通过果糖 6-磷酸转化为果糖 1，6-二磷酸：

葡萄糖 + ATP→葡萄糖 6-磷酸 + 腺苷二磷酸（ADP）

葡萄糖 6-磷酸→果糖 6-磷酸

果糖 6-磷酸 + ATP^{PFK}果糖 1，6-二磷酸 + ADP

在此以后，糖酵解作用使每一个 6 碳糖磷酸转化为两个 3 碳糖磷酸。在糖酵解下面的阶段中，形成 2 个分子的丙酮酸，4 个分子的 ATP，而不需要氧的存在：

果糖 1，6-二磷酸 + 2Pi + 4ADP→2 × 丙酮酸 + 4ATP

对于糖酵解作用，有一个协调性的细胞内控制机制，例如葡萄糖的摄入，葡萄糖的磷酸化，PFK 的活性，和丙酮酸脱氢酶的活性，对心脏工作的增加和其他刺激发生反应时，都可以同时加速或减缓（表 11-2）。

果糖 1，6-二磷酸是糖酵解作用的附加产品，而不是中间产物，它对 PFK 具有强力的刺激作用，压制 ATP 和柠檬酸的抑制作用。这是通过一个酶（PFK-2）的作用，从果糖 6-磷酸产生的，当由于胰岛素的刺激或心肌工作增加，刺激糖酵解作用增加时，此酶的活性增加（Depr'e et al.，1993）。

丙酮酸和乳酸

丙酮酸位于糖酵解作用和三羧酸循环氧化代谢的交叉点上。它既可以来自心脏摄取的乳酸，也可以来自糖酵解作用。在缺氧的心脏，丙酮酸形成乳酸。在有氧的心脏，丙酮酸的主要途径是氧化脱羧作用（oxidative decarboxylation），并进入三羧酸循环，这需要丙酮酸脱氢酶（pyruvate dehydrogenase）的活性（图 11-6）。丙酮酸在 Kreb 三羧酸循环中完全氧化以前，它必须通过酶复合物丙酮酸脱氢酶的作用进行氧化脱羧反应，此酶

见于线粒体内膜。这个多步反应的产物包括乙酰 CoA，它准备进入三羧酸循环，还有 $NADH_2$，它最终通过氧化磷酸化作用形成 ATP。丙酮酸脱氢酶可存在为活性型或无活性型。在正常情况下，此酶为无活性的，但可被心脏工作的增加（McCormack et al, 1982），儿茶酚胺，或被进食期的高糖酵解率所激活（表 11-2）。与此相反，此酶可被缺血或缺氧或脂肪酸代谢形成的 $NADH_2$ 所抑制。丙酮酸脱氢酶的抑制在脂肪酸氧化时是抑制糖酵解作用的主要因素（Weiss et al, 1989）。

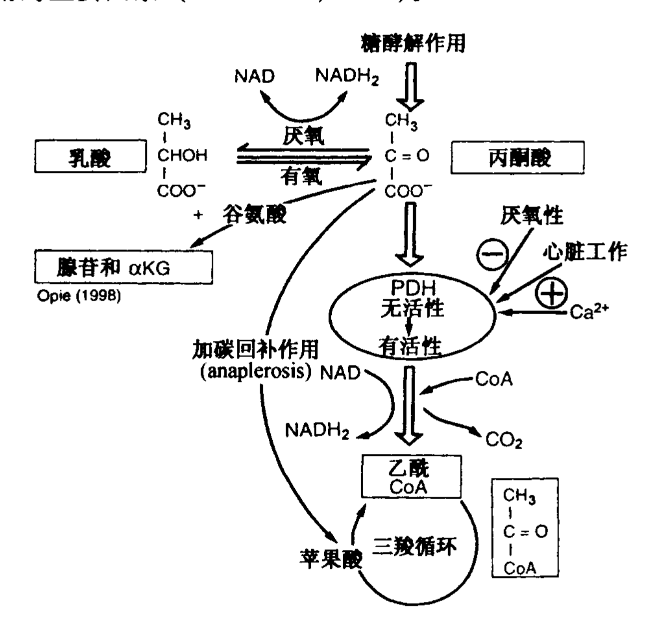


图 11-6　丙酮酸的主要结局。　在正常有氧的心脏，乳酸被摄入并转化为丙酮酸，其主要部分进入三羧循环。氨基交换作用（transamination）不是重要的途径。在缺氧的心脏，糖酵解作用的丙酮酸产生乳酸。当最终形成琥珀酸（succinate）时，也可形成丙氨酸，还可能通过 GTP 形成 ATP。在缺血后再灌注时，丙酮酸可被转换为苹果酸（malate），以通过加碳（回补）作用（anaplerosis 或补缺作用）有助于补充三羧循环。（KG：α-酮戊二酸（α-ketoglutarate）；PDH：丙酮酸脱氢酶。

表 11-2　控制糖酵解的主要因子及作用点

状态	葡萄糖摄入	糖原含量	PFK 的活性	丙酮酸脱氢酶活性
增加心脏工作	+	↓	+	+
促收缩能因子	+	↓	+	+
进食状态，胰岛素	+	↑	+	+
饥饿，高血脂肪酸或酮	−	↑	−	−
低氧，中度缺血	+	↓	+	−
严重缺血	−	↓	−	−

+，刺激；−，抑制；↓，含量减低；↑，含量增加。

乳酸被有氧的心脏所摄取，在厌氧代谢时产生，所以，HT 乳酸释放进入冠状窦的血液中，有时可作为心肌缺氧的指标（Gertz et al.，1980）。当循环中乳糖水平高时，对于充分有氧的心脏，乳酸对其能量需要的贡献可高达 60%（例如运动锻炼时或停止之后），在乳酸灌流时可达 90%。当其水平较低或 FFA 水平较高时，乳酸并不是重要的燃料。心脏摄取乳糖依靠一个特异性传送系统（对肉桂酸 cinnamate，的抑制作用敏感），因为肌纤维膜对乳酸是不能自由透过的，一旦被摄入以后，细胞内乳酸由乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase LDH）转化为丙酮酸，从而融入胞质溶胶的丙酮酸中。由 LDH 催化的反应是自由可逆的：

$$\text{乳酸} + NAD^{+} \longleftrightarrow \text{丙酮酸} + NADH + H^{+}$$

心肌 LDH 活性很高，所以它不可能对心脏乳酸代谢是一个调控性步骤。有 5 种 LDH 同工酶是根据他们电泳移动速度命名的。每一个同工酶都是一个四聚体，含有 4 个 H 或 M 型的亚单位。H 型主要见于心肌，又名 LDH_1 或 α-羟丁酸脱氢酶（α-hydroxybutyrate dehydrogenase），因为 α-羟丁酸可代替乳酸作为底物。在急性心肌梗死时，对于梗死大小的估计，可根据 LDH 心脏同工酶（LDH1）在血中出现和消失的速率，在症状开始后 35～48 h 可达巅峰（Hermens and Witteveen，1977）。

对充氧的心脏糖酵解是否起作用

在正常充分供氧的（有氧）心脏，FFA 和乳酸可作为主要的能量来源，而有氧糖酵解（aerobic glycolysis）的功能则不甚清楚。然而，葡萄糖仍然是心脏的一种重要燃料，在进食状态下可提供心脏能量需要的 30%，在进食碳水化合物以后，可达 70%。在高脂肪饮食以后，在摄入氧的摄入方面葡萄糖仍占 10%。残留的缓慢的糖酵解反应，除了保持糖酵解通路持续进行外，是否还有更重要的功能，即当心脏做功骤然增加时更

表 11-3　各种燃料每一个分子充分氧化的能量的比较

分子	每分子 ATP 产量		每碳原子 ATP 产量		摄取每个氧原子的 ATP 产量 (P/O 比)[a]	
	老的	新的	老的	新的	老的	新的
葡萄糖	38[c]	32[d]	6.3	5.2	3.17	2.58
乳糖	18	14.75	6.0	4.9	3.00	2.46
丙酮酸	15	12.25	5.0	4.1	3.00	2.50
软脂酸 (十六碳酸)[b]	130	105	8. 1	6.7	2.83	2.33

[a] P/O，磷酸化作用/氧化作用比。

[b] 关于软脂酸的详情，见 Brand. Biochemist Aug-Sept 1994：20。

[c] n = 36 个通过线粒体，2 个通过糖酵解作用。

[d] n = 30 个通过线粒体，2 个通过糖酵解作用。

老的表示普通的；新的表示修订的，见 Hinkle et al. Biochemisty 1991；30：3576。

容易发动起来，为心脏活动突然爆发提供快速的额外能源，对此目前尚不清楚。当心脏工作因运动锻炼而增加时，由于糖酵解很快加速，在五分钟内就可以提供大量的丙酮和乙酰 CoA，进入三羧酸循环，通过此循环就可额外产生 30 个 ATP（或以前认为根据磷酸化作用对氧摄入的比例（P/O），产生 36 个 ATP 是正确的）（表 11-3）。糖酵解作用的另外的作用是提供能量以保持正常需要 ATP 的膜的功能，例如钠泵。这个作用最初认为只限于缺血，但现在已经证明，在氧正常时也起作用，至少在 ATP 敏感性钾通道就是这样（Weiss and Lamp，1987；Coetzee，1992）。关键性的糖酵解作用的酶，位置靠近肌纤维膜，可能和产生这种与膜有关的糖酵解作用有关系。

更为矛盾的糖酵解功能是维持最大的心脏功能并促进舒张期的松弛作用，特别在缺血时。

糖　原

糖原属于一种多糖（polysaccharide）（即联合许多葡萄糖分子组成），在心肌胞浆中形成大的颗粒。虽然糖原常被设想为储存的糖类，实际上由于合成与分解速率的变化，使糖原分子经常处于一种不断更新不断转化的状态。糖原合成途径与糖原裂解的途径分开，因为是两种不同的酶系统起作用。在进食状态时，在胰岛素影响下，糖原合成进行很快（图 11-7）胰岛素既增加葡萄糖的摄入，也促进合成（通过复杂和有矛盾的机

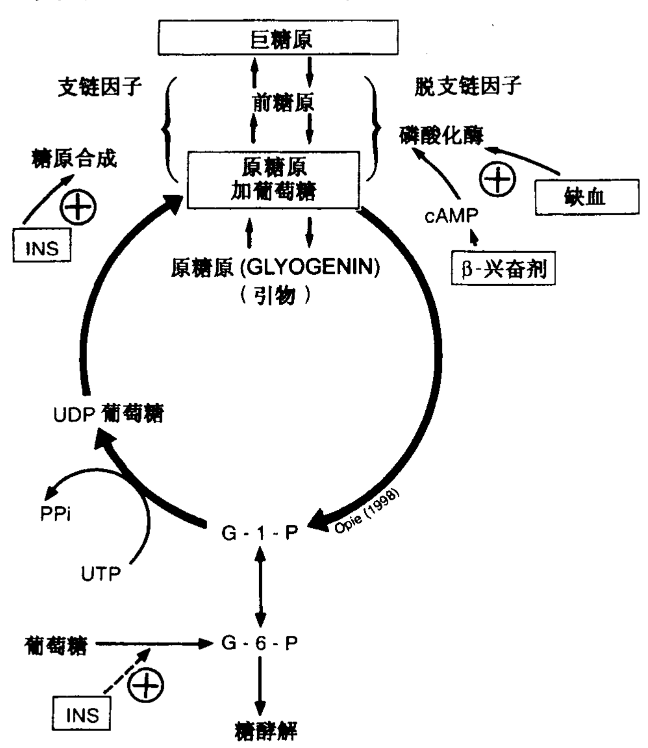


图 11-7　糖原的合成和裂解。注意合成的不同途径，由糖原合成酶（glycogensythase）所控制，和糖原裂解进行比较，后者由糖原磷酸化酶（glycogen phosphorylase）所控制。

制)。在剧烈的心脏工作以后或缺血耗尽了糖原以后，糖原也开始合成（Camici et al, 1989a, 1989b; Henning et al., 1996)。这个意见和动物的数据相吻合，说明低糖原水平促进糖原合成。在禁食状态下，尽管缺少胰岛素，糖原合成仍可进行，然而，其速率较低，这是由于被阻滞的糖酵解作用而生成的心肌高水平的葡萄糖6-磷酸可刺激糖原合成酶。糖原合成所需的能量来自一种特殊的高能磷酸化合物尿苷三磷酸（uridine triphosphate)（UTP)，这是从ATP合成的。

与糖原裂解有关的两个主要机制是：①通过cAMP激活磷酸化酶或②在缺血时通过高能磷酸水平的降低（图11-6)。cAMP的增加可促进一系列连锁反应，最终把无活性的磷酸化酶b转化为高活性的磷酸化酶a：

儿茶酚胺刺激→β受体→腺苷酸环化酶→cAMP

蛋白激酶的激活→磷酸化酶b激酶被激活→磷酸化酶b变为a→糖原裂解

一个出人意料的发现是，作为细胞内钙结合受体蛋白的钙结合蛋白（calmodulin）是磷酸化酶b激酶的一个亚单位，这可以解释为什么形成磷酸化酶a时需要钙离子（Werth et al., 1982)。磷酸化酶是在缺氧或缺血时糖原酵解早期爆发的控制酶，在此以后，脱支链酶（debranching enzyme）活性显著增加。

心肌糖原的功能　心肌糖原是心肌细胞有力的能量来源，在糖酵解时产生三个ATP单位和在有氧条件下通过三羧循环产生标准量的ATP。在心肌缺氧或缺血时，它是能量的来源（Cross at al., 1996)。

除去这些短期出现的情况以外，糖原的更新代谢在正常工作的心脏，对有氧糖酵解起重要作用，并且优先于外源葡萄糖而被氧化，尤其是β-肾上腺素能刺激开始增强的时候（Goodwin et al., 1996)。所以，这样被氧化的糖原并不只是最近合成的糖原，所以“后合成的先氧化，先合成的后氧化”这个假说只得到部分的支持（Goodwin et al., 1995; Henning et al., 1996)。有些人认为，外源性葡萄糖在摄入并转化为葡萄-6-磷酸以后，要通过糖原才进入氧途径（Taegtmeyer, 1994)。这些意见都说明糖原的生理作用（Achs et al., 1982)。由于糖原的位置靠近肌质网，它的代谢转化可在原地对钙摄入泵提供ATP。

原糖原和前糖原

原糖原（glycogenin）是糖原合成的引物或骨架（primer or backbone)，对其在肝脏中的情况已有许多描述，大概在心肌中也存在。原糖原是自我催化性的，在糖原合成的糖基化作用（glycosylation）之前，它先使自身发生糖基化（Alonso et al., 1995)。前糖原（proglycogen）是丰富而稳定的糖原前体分子，见于心肌。有假说认为，糖原可摇摆于前糖原和名曰**巨糖原**（macroglycogen）高分子量的储存性糖原之间，这取决于能量供应和能量需求（Alonso et al., 1995)。

心脏的糖原累积病　在心肌的溶酶体，某些糖原的裂解是通过一个另外的途径完成的，这个途径依赖α-1，4糖苷酶（α-1，4glucosidase)（酸性麦芽糖酶)。先天性缺乏此酶，可引起严重后果，因为心肌细胞被糖原所充塞，引起致命性的巨心性糖原分解作用（cardiomegalic glycogenolysis ）或Pompe病（图11-8)。在这种病例中，胞浆中的糖

原分解依靠磷酸化酶和脱支链酶的作用，仍能正常进行。但由于溶酶体充满了糖原，可致溶解体膜破裂，有使心肌破坏的危险。

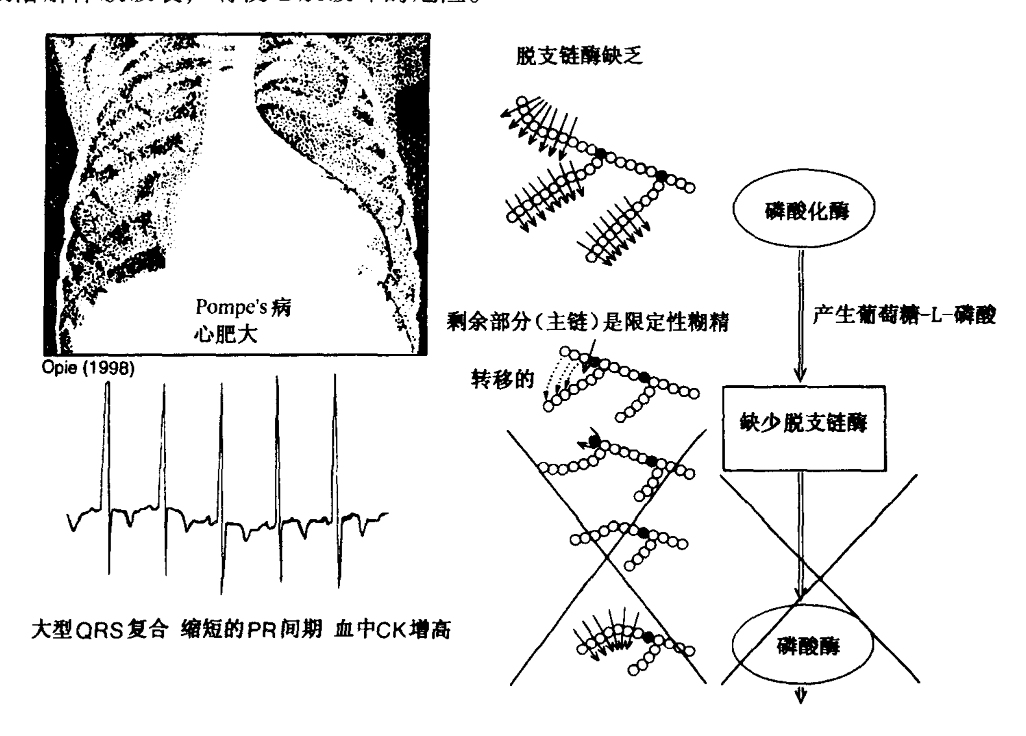


图 11-8 Pompe 糖原储存病。显示临床表现。

有氧代谢中的自由脂肪酸

虽然长链的 FFAs 是禁食时主要的心肌燃料，但是它们在线粒体中的氧化只有在复杂的但重要的转化作用以后才能发生。在缺血时，线粒体的代谢受到抑制，堆积的长链代谢产物对心肌细胞膜可发生不利影响（图 11-9）。心肌对 FFA 的代谢起始于血液水平，因为 FFA 水平越高和 FFA/白蛋白分子比越大，心肌对 FFA 的摄入也越大。FFA 分子穿超肌纤维膜需要和细胞内脂肪酸结合蛋白（fatty acid binding protein）相联（Vyska et al., 1991），以后再进行代谢。最后，若摄入了足够的 FFA，细胞内中间产物的蓄积可限制脂肪酸的激活（图 11-10）。

进入心肌细胞以后，经过一系列的复杂步骤，长链脂肪酸变成乙酰 CoA，它可进入三羧酸循环，最后也可形成 ATP。关于这些复杂步骤的详情已有很好的综述（Lopaschuk et al., 1994）。第一步是 CoA（辅酶 A，coenyme A）激活细胞内脂肪酸，形成酰基 CoA 衍生物（acyl CoA derivatives）。线粒体膜不能通过这些酰基 CoA 分子。从胞质溶胶进入线粒体需要一个分阶段的传递系统。这个系统需要肉碱（carnitine）和形成酰基肉碱（acyl-carnitine）以及向线粒体内的传递作用。在此之后，长链的酰基 CoA 分子进行性地被 β-氧化作用裂解为含两个碳原子的乙酰 CoA，后者在三羧循环中被氧化，任何已被激活但未被氧化的细胞内脂肪酸进一步以甘油三酯的形成储存，或通过链

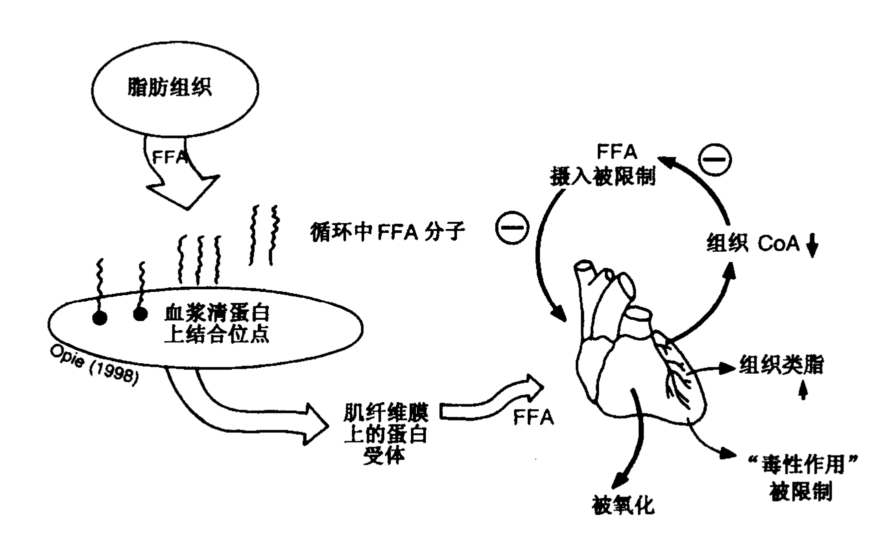


图 11-9 FFAs 的摄取。 FFAs 的摄取在循环中水平增高时，超过血浆白蛋白上的紧密结合位点（两个黑点），FFAs 的摄入失去控制，可能产生毒性作用。关于 CoA 和乙酰 CoA，见图 11-10。

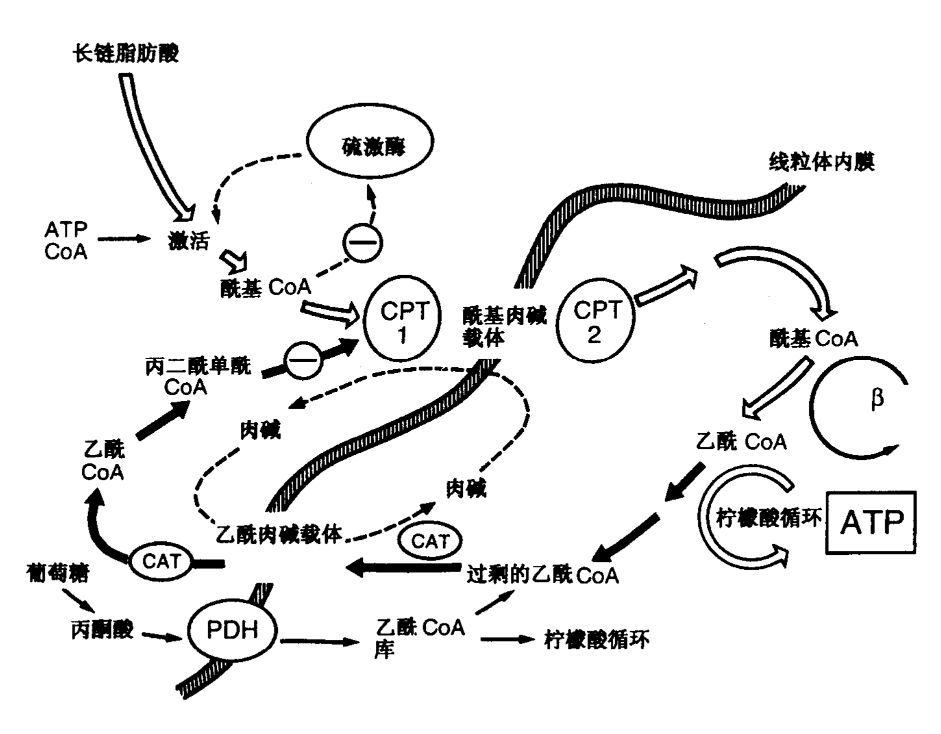


图 11-10 肉碱受体。 此受体的作用是传递激活的脂肪酸（酰基 CoA）进入线粒体空间，在脂肪酸氧化的场所进行氧化。详情见本章有氧代谢中的自由脂肪酸节。酰基 CoA：长链酰基 CoA 化合物；酰基肉碱：长链酰基肉碱化合物。

的延长，或改变其饱和的程度以后，变为细胞结构的类脂。组织甘油三酯（tissue triglyceride）（又名三酰甘油，triacylglycerol），在循环中的水平很低时，可成为脂肪酸的储备来源（Lopaschuk et al.，1997）。在细胞内还有复杂的控制机制，以防任何脂肪

中间产物的过分积蓄，造成毒性作用。

总的步骤可总结如下：十六碳酸（palmitate）是典型的例子，人类摄取的脂肪酸主要是油酸（oleci acil，或顺-9-十八碳单烯酸）（表 11-4）。

表 11-4　禁食时人类心肌对血浆自由脂肪酸的摄取

脂肪酸	结构	不饱和键的位置	血浆 FFA 总量的百分数[a,b]	人类心肌摄取 FFA 的百分数
十六碳酸	C16：0	–	约 25	16
棕榈油酸	C16：1	9	2	2
硬脂酸	C18：0	–	14	7
油酸	C18：1	9	30～45	53
亚油酸	C18：2	9，12	10～14	7
亚麻酸	C18：3	6，12，15	豚鼠为 8	无资料
花生四烯酸	C20：4	5，8，11，14	5	人类无资料，犬心无摄取[c]
芥子酸	C22：1	13	正常情况下低	无资料，但与油菜籽共用时可能增加

[a] Spector. Prog Biochem Pharm 1971；6：130。

[b] Rothlin and Bing & J Clin Invest 1961；40：1380 的资料计数的。

[c] Van der Vusse et al. Circ Res 1982；50：538。

1. 从脂肪酸形成线粒体外酰基 CoA（以十六烷酰 CoA，palmityl CoA）为例（图 11-10）。

十六碳酸 + CoA + ATP→十六烷酸 CoA + AMP + Ppi

2. 通过肉碱十六烷酰转移酶 1（carnitine palmityl transferase 1）（CPT 1）的作用，从线粒体外酰基 CoA 形成线粒体外酰基肉碱。
3. 肉碱酰基转位酶（carnitine acyl translocase）把线粒体外面酰基肉碱传入线粒体内。
4. 线粒体的肉碱酰基转位酶可使线粒体内酰基肉碱和 CoA 相反应，释放线粒体内酰基 CoA 和肉碱；肉碱被向外输送到胞质溶胶，和第三步一样。
5. 线粒体内酰基 CoA 进入脂肪酸氧化循环，形成乙酰 CoA，后者进入三羧循环。
6. 在 FFA 的摄入速率很高时和经过上述代谢步骤，形成的乙酰 CoA，比能够进入三羧循环的多，这些乙酰 CoA 也可和线粒体内肉碱发生反应，形成乙酰肉碱，随后通过肉碱乙酰转位酶（carnitine-acetyl translocase）（CAT）从线粒体输送至外面，在此过程中，形成胞浆内乙酰 CoA。这可发生转化变为丙二酰 CoA（malonyl CoA），后者可提供一种反馈性抑制（feedback inhibition）。

丙二酸 CoA（malonyl CoA）　　当高速率的脂肪酸代谢（上述）或葡萄糖氧化使胞质溶胶中乙酰 CoA 增高时，就可以形成丙二酰 CoA。丙二酰 CoA 可有力地抑制第二步（图 11-10），提供一种机制，使高效率的有氧糖酵解可以封闭 FFA 代谢。合成丙二酰 CoA 的酶，乙酰 CoA 羧化酶（acetyl CoA carboxylase），在缺血后再灌流的早期受到抑制，因此，脂肪酸氧化作用被促进，并具有有害作用（Kudo et al.，1995）。

β-氧化反应

β-氧化反应把线粒体内长链酰基 CoA 转变为二个碳的乙酰 CoA。脂肪酸氧化循环持续地从分子链的羧基末端（COOH）去除乙酰 CoA。β-氧化反应的诸酶松散地组成多酶复合物，在其中，中间产物永远不离开复合物，除非在进入和离开的时候。每一次反应的产物，由于来参加反应的新鲜底物的到达，被简单地换置出来，使反应循环继续进行。每一分子十六碳酸产生的 ATP 总量可能只有 105 个，然而，传统上仍然认为是 130 个，这取决于使用的磷酸化/氧化的比例。

在心脏工作增加时，线粒体的氧化更高。线粒体内 $NADH_2$ 和 $FADH_2$ 降低，整个的脂肪酸氧化循环的代谢更新率增加。一系列信号告知胞质溶胶，线粒体需要以更高的效率产生乙酰 CoA，这些乙酰 CoA 来自心脏工作增加时脂肪酸的氧化作用。这种胞质溶胶的乙酰 CoA，在转化为乙酰肉碱后，进入线粒体。这样，形成了自由胞质溶胶 CoA，而脂肪酸激活效率也被促进。

与此相反，在厌氧代谢时，线粒体内 $NADH_2$ 增加，同时 FDH_2 也增加，这是由于电子传递的减少致使 β-氧化作用受到阻碍而引起的。脂肪代谢的中间产物开始积蓄，包括 β-羟脂肪酸（β-hydoxyfatty acids），酰基肉碱和乙酰 CoA。

氧损耗

当心脏暴露于循环中高水平的儿茶酚胺或 FFA，呼吸熵从碳水化合物改变为以脂肪酸作为燃料，氧的摄入比预期的增高更多。这个现象也见于人类（Simonsen and Kjekshus, 1978），这可能一部分是由于增高的细胞内耗能性无效循环（futile cycles）的周期增加而引起的，从而浪费 ATP。或者，不产生 ATP，但产生氧自由基（free oxygen radical）的呼途途径被促进，这对心脏具有潜在的伤害作用。同样的机制可产生脂质过氧化物（lipid peroxides），它和产生的磷脂，自由基和脂类中间产物一起，都与缺血性再灌流损伤有关系（见第 19 章）。所以，在急性心肌梗死时，儿茶酚胺活性很高时，β-肾上腺素能的封闭作用的一部分好处可能是血中 FFA 水平的减少（Oliver and Opie, 1994）。

心脏的结构性脂类

磷脂（phospholipids）　这是心脏的主要结构性脂类，形成各种细胞膜结构的重要部分，包括肌纤维膜。外磷脂层结合钙离子，以某种方式和兴奋-收缩偶联作用（excitation-contraction coupling）有关（Langer, 1985）。在长时间的缺血时，所有的膜都受到损伤，形成磷脂的裂解产物（Corret et al., 1982）。有一种观点认为，当细胞膜遭到破坏而无修复时，膜的分子结构损伤是不可逆的。在磷脂分子中，无论是自由基簇（胆碱，choline；或乙醇胺，ethanolamine）或磷酸都带有电荷，形成一个极性头部和非极性尾部成为鲜明对照。正是由于分子具有这样的极性，能够形成细胞膜的类脂双层。极

性头部指向外侧，而非极性尾部指向内部。在类脂双层的内部插入了各种复合蛋白质，包括酶系统，它们可能需要特异性磷脂以发挥最大活性。这种类脂-酶复合结构包括腺苷酸环化酶（adenylate cyclase）和肌纤维膜钙-钾泵。

缩醛磷脂（plasmalogens）　它具有乙醚带（ether-band），其功能不明。可能对膜有稳定作用。它组成心脏肌纤维膜和肌质网磷脂的 50%（Davies et al., 1992）。

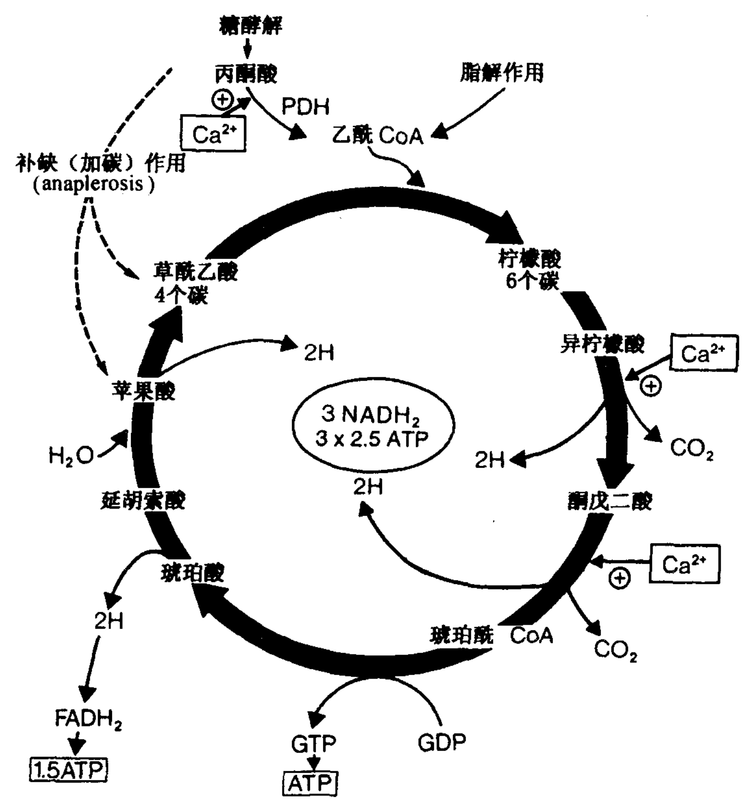


图 11-11　Krebs 柠檬酸循环（三羧循环）。实质上，下述反应是可逆的：柠檬酸→异柠檬酸；琥珀酸→草酰乙酸（通过中间反应）。最重要的潜在性控制位点是柠檬酸合成酶，异柠檬酸脱氢酶，α-酮戊二酸脱氢酶（通过对草酰乙酸供应的控制）。在其中，异柠檬酸与脱氢酶和 α-酮戊二酸脱氢酶是钙敏感性的，这和丙酮酸脱氢酶一样（PDH）。这些脱氢酶通过活性的增加，对胞质溶胶钙的增加发生反应（这和收缩刺激相同）。

ATP 的合成与输出

ATP 的裂解是收缩和保持离子梯度以及其重要功能的惟一的，直接能量来源。前面介绍的复杂的代谢途径，把主要的燃料（葡萄糖、FFAs 和乳酸）转化为乙酰 CoA，后者进入三羧酸循环产生 $NADH_2$（$NADH + H^+$）。$NADH_2$ 是辅助因子烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide）的还原形式。这两个 H 又产生质子，被泵出线粒体膜，也产生电子，沿细胞色素链流动，其最终结局是由于氧化磷酸化作用，把

ADP 转变为 ATP。一旦在线粒体形成以后，ATP 必须通过 ATP/ADP 传递系统向外传入胞质溶胶，主要用于收缩反应。随着胞质溶胶中的 ATP 被利用，由线粒体内从 ADP 合成的 ATP 进行更新。所以，ATP 的合成和裂解效率是密切相关的。

Krebs 三羧酸循环的工作效率是控制心脏产生 ATP 产生的速率的主要因素。标准的观点认为，三羧酸循环的每一次循环产生 12 个分子的 ATP，但实际上（考虑到常被忽略的技术因素），大概接近 10 个分子（表 11-5）。心脏工作增加时，Krebs 循环的速率也增加。反之，三羧酸循环工作效率减低发生于氧供应不足的时候，例如缺氧或缺血或心麻痹性心搏停止（cardioplegic arrest）。

表 11-5　柠檬酸循环中产生 2H、CO_2 和高能磷酸化合物的部位

产物	产生部位	命运
4×2H（总数）	异柠檬酸脱氢酶	形成 NADH 加 H^+（$NADH_2$）和电子传递以产生 2.5 ATP
	α-酮戊二酸脱氢酶	同上
	琥珀酸脱氢酶	形成 $FADH_2$ 和通过 CoQ 传递电子以产生 1.5 ATP
	苹果酸脱氢酶	2.5 ATP 同上
GTP	琥珀酸脱氢酶通过底物水平磷酸化	最终为 1 ATP
柠檬酸循环一个周期	同上，各种脱氢酶反应	10 ATP[a]

[a]一般关于磷酸化/氧化比率的数据为 3.0，见表 11-3；同样地，每一周期为 12 ATP。

心脏工作的增加和三羧酸循环

如何使三羧酸循环的活性和心脏变化中的能量需要相匹配（图 11-12）？有假说认

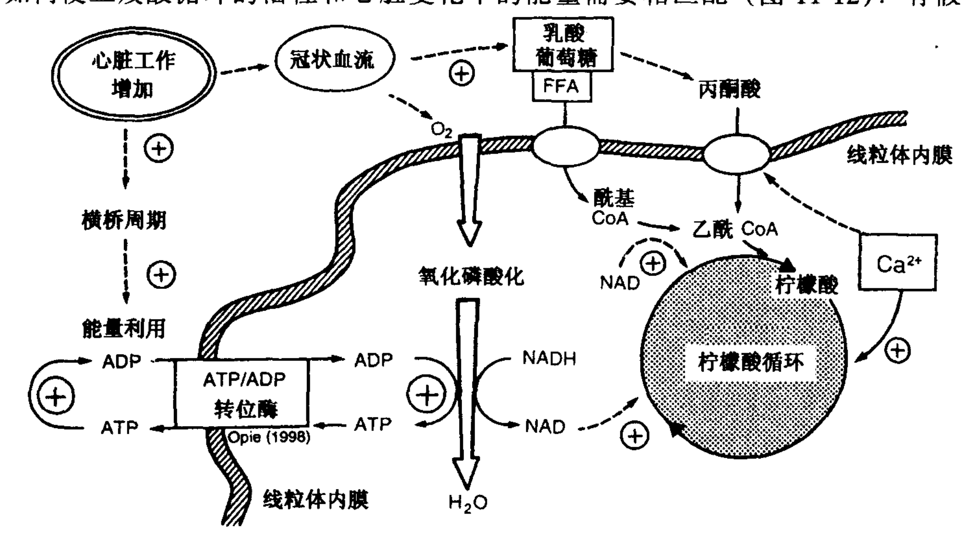


图 11-12　工作和柠檬酸循环。心脏工作增加在促进循环中底物供应的增加，刺激氧化磷酸化，以及刺激柠檬酸循环中的作用。

为，随着心脏工作增加，有更多的 ATP 裂解为 ADP，驱动氧化磷酸化作用，后者又利用来自 $NADH_2$ 的 H，从而在线粒体中 $NAD/NADH_2$ 的比例增加，刺激三羧酸循环的某些关键酶类（异柠檬酸脱氢酶，isocitrate dehydrogenase，α-酮戊二酸脱氢酶，α-ketoglutarate dehydrogenase，苹果酸脱氢酶，malate dehydrogenase）的活性。线粒体 NAD/$NADH_2$ 比例朝 NAD 变化，也有助于从苹果酸形成草酰乙酸（oxaloacetate）。草酰乙酸是关键性酶，柠檬酸合成酶（citrate synthase）的底物之一，它调节柠檬酸的形成。柠酸合成酶的另一个底物是乙酰 CoA，它的形成也由于心脏工作增加的刺激，增加了糖酵解和脂肪酸氧化循环的效率而引起的。上述的顺序是根据对线粒体中 NAD 对 $NADH_2$ 比例的直接和间接测量而得到支持的，在离体心肌，在工作增加的开始，这个比例可见降低（Opie and Owen，1975），然而，关于调控机制问题，远不是已经完全澄清了，有些见证仍然是有矛盾的（Heineman and Balaban，1993）。

收缩能性刺激和钙对三羧酸循环的调节

因此，为了实用的目的，可以认为，当心脏的氧摄入由于体积或压力负担而增加时，三羧酸循环对 ATP/ADP 和 $NAD/NADH_2$ 的比例降低发生反应。当对工作增加了的心脏的原发性刺激是收缩性的增加和胞质溶胶钙离子浓度增加时，对此目前的一种意见认为，随胞质溶胶中钙浓度增加，线粒体内钙浓度也增加（Brandes and Bers，1997）。三羧酸循环中有两种脱氧酶，即异柠檬酸脱氧酶和 α-酮戊二酸脱氢酶，二者都对钙离子敏感，这个钙离子的浓度可见于胞质溶胶的浓度。钙也可引起无活性的丙酮酸脱氢酶（pyruvate dehydrogenase）转变为有活性的（图 11-6）。此外根据定义，钙的促收缩能效应是增加心脏工作，所以对线粒体增加提供 ADP 将促进氧化磷酸化的速率（Lehninger，1975）。甚至心脏工作增加是由于增加的前负载（preload）所引起，胞质溶胶的钙仍可增加，因为，肌纤维的牵拉可刺激机械性受体（mechanoreceptors）。

呼吸控制

“线粒体呼吸（mitochondrial respiration）”是指包括三羧酸循环活性和呼吸链在内的氧摄入和 ATP 的产生的所有反应。除去对氧的显然的需要以外，对呼吸速率还有三个重要的调节因子：(1) ADP 的供应，它通过其传入线粒体的速率调节呼吸作用；(2) 线粒体中的 $NAD/NADH_2$ 的比例，它调节三羧酸循环脱氧酶的活性（图 11-12）和 (3) 线粒体钙浓度，它对这些脱氧酶也有调节作用（Brown，1992）。钙的调节作用作为例外，这些关键因素可根据 ADP 磷酸化为 ATP 的总方程式进行推演：

$$NADH + H^+ + 3ADP + 3Pi + \frac{1}{2}O_2 \rightarrow NAD^+ + H_2O + 3ATP$$

线粒体对氧的反应是急剧升降的，只需要微量的氧就可以启动全部反应。所以，在氧缺乏时，线粒体大概仍在全部工作，直到线粒体氧张力降到极限值以下，才突然停止工作。假如有充足的氧，则呼吸反应就被调节为，ATP 再合成的速度和其被应用的速度一样的快，这样，其水平才可保持恒定。

线粒体对钙的摄入和释放

钙是线粒体呼吸作用的重要调节因子。线粒体对钙的摄入量由单一转运系统（uniporter system）完成的，不与任何其他离子的转运相联系。当胞质溶胶中钙增加时，钙的向内运送也增加。线粒体基质摄入的钙离子，需要能量把质子泵出，以保持钙离子进入以后的电荷平衡。线粒体实际上含有比以前认为的浓度更低的钙离子，这个事实说明，钙离子从线粒体传入和传出的主要功能是调节线粒体内部基质的钙，从而调节 Krebs 循环活性（Carafoli，1988）。

钙的释放　钙从线粒体释放通过反向转动系统（antiporter system）进行的，摄入两个钙离子，就释放一个钙离子。其载体系统是电中性的。对钙的摄入和释放各有独立的通道和独立的控制机制。钙的流向，在两个方向上可以发生改变，所以线粒体的钙积蓄时对胞质溶胶可起缓冲作用。

在胞质溶胶发生钙超负载时，过度的钙摄入是严重的。它可以妨碍跨越线粒体膜的质子梯度，从而降低线粒体合成 ATP 的能力。不可逆的再灌流损伤可能是由钙介导的(见第 19 章)。为了每一对电子通过呼吸链上的每一个能量保存部位，需要积蓄大约二个钙离子和一个磷酸离子。在线粒体基质中，钙形成不溶性的磷酸钙，在电子显微镜下显示为不可逆性的颗粒状致密结构。

偶联的氧化磷酸化作用

氧化作用（oxidation）　是增加正电荷，或丢掉负电荷；还原作用（reduction）是相反的作用。当一个电子供体提供 e^- 时，它就被氧化。当电子受体接受 e^- 时，它就被还原。氢的传递被认为是等量的过程（因为氧原子等于 H^+ 加 e^-）。使 $NADH_2$（从三羧酸循环的活性或底物裂解途径形成的）的氧化和 ATP 的形成发生偶联的确切机制仍然知之甚少，尽管这个关键性反应是很重要的。在偶联的氧化磷酸化中，基本的氧化反应是 $NADH_2$（其更正确的离子化形式应为 NADH 和 H^+）的氧化。

$$NADH + H + \frac{1}{2}O_2 \rightarrow NAD^+ + H_2O$$

这个反应和 ADP 的磷酸化反应偶联：

$$3ADP + 3Pi \rightarrow 3ATP$$

传统的观点认为，摄入每一原子或半个分子的氧，产生三个分子的 ATP（P/O 比为 3)，然而最近的证据说明这个数较低，约为 2.5（Ferguson et al.，1986)。ATP 的产生和质子的产生偶联，四个质子产生足够的质子发动力（proton motive force)，供产生一个 ATP。从而，根据目前的这个观点，并根据被氧化的底物，其 P/O 数值可变动于 2.28～2.58 之间，而不是老数值 2.83～3.17 之间（表 11-3)。这意味着，氧摄入可根据底物的性质而变化，其变化系数恰超过 11%。P/O 比值的生理 变化简单地反映底物利用的氧原子的数目。这样，葡萄糖在其结构中已经含有一些氧原子，比脂肪酸需要加入较少的氧以产生 H_2O。

电子通过呼吸链的传递

来源于 $NADH_2$（$NADH + H^+$）的电子，以下述方式沿呼吸传递（电子传递器）链进行流动：

$$NADH + H^+ + \text{黄素蛋白 (flavoprotein) (FP)} \rightarrow FP + 2e^- + NAD^+ + 2H^+$$

$$FP + 2e^- + \text{辅酶 Q} \rightarrow \text{还原型细胞色素} + \text{辅酶 Q (ubiquinone, 泛醌)} + \text{黄素蛋白}$$

$$\text{还原型辅酶 Q} + \text{细胞色素} \rightarrow \text{还原型细胞色素} + H_2O$$

$$\text{还原型细胞色素} + 2H^+ + \tfrac{1}{2}O_2 \rightarrow \text{细胞色素} + H_2O$$

电子是通过细胞色素（b，c 和 a）传递的。细胞色素是电子传递蛋白质，含铁卟啉（heme，血红素）基。铁原子的原子价可发生可逆性变化，从亚铁（ferrous）变为高铁（ferric）形式，或朝反方向变化。心肌的线粒体，具有高的呼吸速率和广阔的内膜表面积，每一个含 60 000～70 000 个分子的细胞色素，而每一个肝线粒体只含 17 000 个（Lehninger，1975）。

呼吸链可分为三个区段，每一个区段都可泵出质子和产生 ATP（图 11-13）。部位 1 跨越 NADH 和辅酶 Q10，部位 2 位于细胞色素 b 和细胞色素 c 之间，部位 3 处于细胞色素 c 和氧之间。根据目前的观点，这些部位加在一起共跨越线粒体膜向外传出 10 质子，每 4 质子产生 1 个 ATP。所以，由三羧循环产生的三个分子的 $NADH_2$，经过线粒体的氧化作用，每一个原子氧的还原，生成 2 个半分子的 ATP（其 P/O 比为 2.5）。其他反应（即，丙酮酸脱氢酶）形成 $NADH_2$，其 P/O 比也是 2.5，但在辅酶 Q 水平上加入链的反应具有较低的 P/O 比（琥珀酸脱氢酶产生 $FADH_2$，它和辅酶 Q 相反应，只有 8 个原子被传递，合成 2 个 ATP）。

质子的泵出和 ATP 合成

形成 ATP 的实际机制是和质子的命运而不是电子的命运紧密联系的，所以，

$$\text{氢原子} = \text{质子} + \text{电子}$$

$$H = H^+ + e^-$$

可以简单地认为，2 个 H^+ 和 2 个电子相连并和氧相连，最终形成水。根据 Mitchell 氧化磷酸化的理论，质子越过线粒体内膜泵出外面，从而产生跨膜 H^+ 梯度（图 11-13）。这个 H^+ 梯度是 ADP 磷酸化的驱动力量，因为质子通过一个名曰 ATP 合成酶（ATP synthetase）的复合蛋白质重新进入线粒体基质。ATP 合成酶复合蛋白是一个离子载运体（ionophore）从 ADP 形成 ATP 是由质子的跨膜梯度引起的质子的运动所驱动的。

小结　为了氧化磷酸化得以进行，需要持续供应：①从冠状循环输送的氧；②从三羧酸循环输送的质子和电子；和③ADP。ADP 和 ATP 都是大的、高度带有电荷的分子，必须快速并持续地输送跨过不可通透的线粒体内膜。ADP 向内和 ATP 向外穿过内膜的相反方向的输送是由效率很高的输送系统的活性来完成的。这个系统名曰 ADP-ATP 载体，或反向转运系统，或名转移酶（translocase）。这是心肌线粒体中最丰富的蛋白质。载体系统有高度的选择性，只输送 ADP 和 ATP。

图 11-13 对质子的泵作用和 ATP 合成。根据 Mitchell 的化学渗透理论 (chemiosmotic hypothesis) 呼吸链中电子传递成分在空间上和顺序上有一定的排列方式，可以交替传递电子和质子。这样排列的结果是，质子从线粒体内部空间穿过内膜传向外侧，在身后留下负电荷。对质子的泵作用的机制尚不清楚。其结果是跨越线粒体内膜建立起一个电化学质子梯度（质子移动力），这是由质子浓度梯度和电荷分离或膜电势所形成的。质子移动力以及从 ADP 和 Pi 合成 ATP 的偶联是通过坐落于线粒体内膜内和膜上的一个蛋白复合物完成的，这是当质子再进入线粒体基质时发生的。FMN：黄素单核苷酸；c：细胞色素c。关于氧化磷酸化的化学计算，见HinkleBiochemistry 1991；30：3576。

转移酶时 ADP 的传入作用要比 ATP 强，大约达 50 倍以上。在心脏工作增加时，随着胞质溶胶内 ATP 转化为 ADP，ADP 输送进入线粒体基质的效率即被促进。所以，外部 ATP/ADP 的比例和氧摄入之间呈相反的关系。

自由基和呼吸

在正常线粒体呼吸时，可产生少量的氧基，例如超氧化物阴离子（superoxide anion）。

$$还原的黄素（flavin）\text{-}酶 + O_2 \rightarrow 黄素\text{-}酶 + {}^{\cdot}O_2$$

超氧化物的形成率在缺血时增高，这时有更多的还原型黄素-酶，特别是在再灌流期（详情见第 19 章）。自由基也可以由黄嘌呤氧化酶（xanthine oxidase）反应产生，但在人类心脏，这个反应的活性不高。在正常情况下，这些自由基可被各种酶系统所清除，例如超氧化物歧化酶（superoxide dismutase），它把超氧化物阴离子转化为过氧化氢（hydrogen peroxide），随后由于过氧化氢酶（catalase）和过氧化物酶（peroxidase）的作用生成水和分子氧。谷胱甘肽还原酶（glutathione reductase）也有助于清过剩的电子，这是帮助形成还原型谷胱甘肽来完成的。由于人们怀疑自由基的增加可能对缺血，尤其是再灌注损伤发生作用，在实验方面，曾试用过清道夫化合物（scavenger compounds），超氧化物歧化酶和过氧化氢酶就是其中的例子。

能量是如何利用的?

心脏每日产生大量的 ATP，它们是如何利用的? 非常简单，大部分用于收缩（图 11-14）和所有与之伴随的主要现象，例如肌质网对钙的吸收。大约 10%～15%ATP 可能用于钠-钾泵的主动输送（见表 4-7)。很少量（<50%）用于实际产生动作电位或心肌波动的传导。对蛋白激酶的形成或 cAMP 的形成发生反应需要更少的 ATP 使蛋白质磷酸化。一部分不太确定的小量的 ATP，用于糖原和甘油三酯的转换代谢的无效的周期（futile cycle)，以及线粒体钙的摄入和释放，更有一小部分用于蛋白合成。在病理情况下，若无效周期（futile cycle）被加速，若是异常的非磷酸化途径由于过剩的 FFA（氧废料 oxygen wastage）而被加速，就会发生 ATP 的浪费（ATP wastage)。

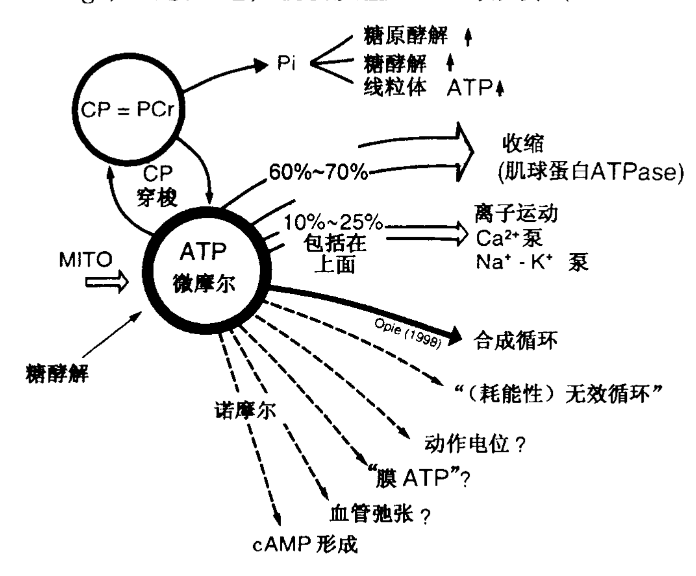


图 11-14 ATP 和 CP 的功能。注意，主要用于收缩及其有关活动，例如离子跨膜传递。

在所有这些计算中，必须看到，通过 ATP 水解释放的实际能量，大部分转化为热。所以，只有大约 20%～25%的 ATP 实际上用于转化为机械功。若心脏不可避免的热的丢失是属于允许范围以内的，则心脏在把自由能转化为机械功能和热方面，事实上是高效率的。

磷酸肌酸的能量储备作用　乍一看来，似乎是磷酸肌酸（creatine phosphate, CP, 又名 phosphocreatine, PCr)，而非 ATP，才是收缩的直接能源。在几种类型的心力衰竭时，CP 的丢失超过了 ATP。然而实际的情况是，直接用于肌肉收缩的是 ATP，而不是 CP，因为是 ATP 引起了离体肌动球蛋白发生收缩。合乎逻辑的（而且也和经典的骨髓肌生理的传统概念相吻合的）是，在心肌细胞内 ATP 浓度是靠 CP 的消耗来维持的，CP 储备比 ATP 储备遭到更大的消耗。精细的测量显示，情况正是这样。所以，当所有的冠状血流突然停止（global ischemia，全面缺血）时，小量早期 ATP 减小在大量 CP 减少之前发生。

ATP 和 CP 之间的能量传递　能量从 CP 向 ATP 的传递，发生于肌酸激酶（creatine kinase，又名肌酸磷酸激酶）(CK) 的影响之下，此酶催化下述反应

CP + ADP→ATP + 肌酸

这个平衡有利于形成 ATP，达约 50 倍。在离体心脏工作急性暴增时，CP 减少而 ATP 事实上可保持恒定，或在骨骼肌运动时，都可证明 CP 的能量储备作用。为什么 ADP 的含量是增加的，而不是像上述公式所预期那样是减少的？这一部分是因为，在反应的开始时是 ATP 的水解。

ATP + 肌动蛋白 ATP_{ase}→ADP + Pi + 自由能

ATP 是由 CP 和 ADP 再形成的，所以，把上述两个公式结合起来，ATP 完全不该减低。

CP→肌酸 + Pi + 自由能

事实上，ATP 减少，ADP 增加，这显示，在急性工作暴增时，ATP 的水解可超过 ATP 从 CP 形成的速率。

肌酸激酶（肌酸磷酸激酶，creatine phosphokinase）　心脏含有大量的 CK，失去这个酶并大量进入循环是细胞坏死和心肌梗死的证据。很大比例的心肌 CK 在胞质溶胶是以 MB 同工酶（MB isoenzyme）（具有一个肌肉 M 型亚单位和一个脑 B 型亚单位）的形式存在的。MM 同工酶可能小量存在于肌原纤维，还可能存在于微粒体（microsomes）。同工酶在线粒体外空间的不同地区分布，这可能是一种办法，使该部位的能量从 CP 转给 ATP，这样，ATP 就可在胞浆的各种部位被利用（图 11-15）。这个过程名曰 CP 穿梭机制（CP shuttle）(Kammermeier, 1987)，这个机制有利于能量从胞质溶胶的一个部位，穿梭到另一个部位。胞质溶胶内含有很低浓度的 ADP（大部分结合于蛋白质），这意味着，心脏工作产生的 ADP 不能快速扩散进入线粒体。

一个线粒体 CK 同工酶位于线粒体内膜外面，在此处它被认为是靠近腺苷酸移位酶 (adenine nucleotide translocase)。这个酶的动力学特点支持这个酶的作用是处理新合成的，并从线粒体输出的 ATP（Kuznetsov et al., 1989）。人们认为，在线粒体内，由氧化磷酸化产生的 ATP，被线粒体 CK 同工酶转移到细胞浆 CP。所以，心肌氧化磷酸化的实际最终产物是 CP（Jacobus, 1985）。后者又在胞质溶胶 CK 同工酶的影响下，在利用 ATP 的部位，把高能磷酸键再传回给 ATP（图 11-15）。当肌酸的传递受到特异性抑制因子的抑制时，即引发心力衰竭，这个事实又支持 CP 穿梭对心肌收缩功能具有重要意义的概念（Kapelko et al., 1988）。这个概念的一个必然的结论是，线粒体 CK 产生的 ADP，必须具有到达移位酶的优势，这是 Jacobus 提出的（1985）。当在小鼠失效模型 (knock-out model) 中 CP 穿梭受阻时，心脏通过更高的 ADP 浓度，以保持能量的产生 (Saupe et al., 1996)。关于线粒体 ATP 优先到达线粒体 CK 的这个理论也受到反对意见的挑战。这种意见认为，胞浆内的 CKs 的活力很高，所以它可以促进所有胞质溶胶的底物达到快速平衡（Altschuld and Brierley, 1977）。

无论接受哪一种观点，通过消耗胞质溶胶的 CP，CK 在保持胞质溶胶 ATP 方面起重要作用。当 ATP 从线粒体出现时，CK 即把高能磷酸键传给胞质溶胶 CP，以后再传回给 ATP，CP 也控制胞质溶胶中的能量传递。

在不可逆性缺血时，肌纤维膜变为可以通透的，而各种酶，包括 CK，即漏入循环

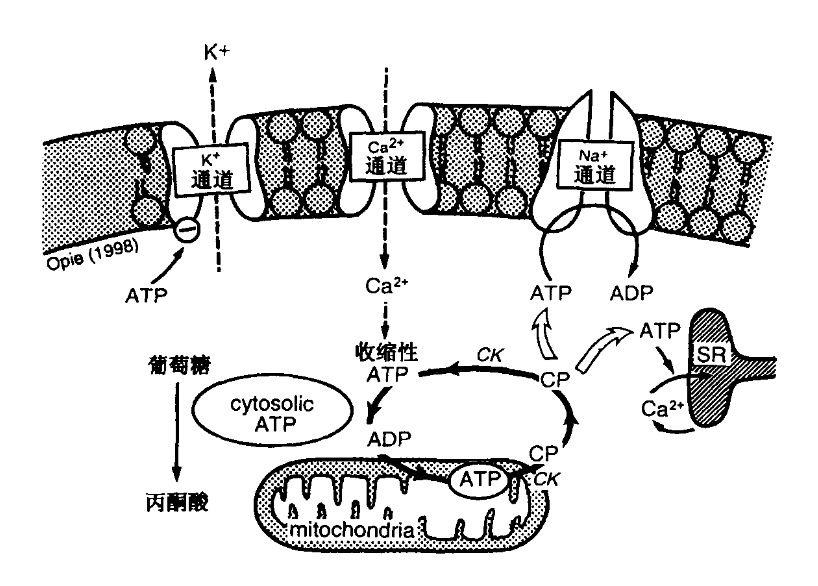


图 11-15 ATP 代谢库和区室。主要的 ATP 区室是线粒体和胞质溶胶。小的 ATP 库伴随钾通道，在此处，ATP 的作用是调节性配体，还有外表面 ATP，具有血管扩张作用。ATP 也用于非收缩反应，例如钠泵作用和肌质网（SR）摄取钙。CK 在 ATP 的功能性区室现象中具有重要作用。线粒体 CK 同工酶位于线粒体内外膜之间，从肌酸形成 ATP。线粒体外膜对 CP 可自由通透，随后 CP 从细胞活动（即收缩作用）产生的 ADP 再形成 ATP。这是胞浆内 CK 同工酶的功能。

中。当血液中 CK 水平增加超过某一规定水平时，则可诊断为心肌细胞坏死（心肌梗死）。

ATP 的区室现象

在缺血开始时，在快速停止收缩和心肌 ATP 少量减少之间会出现惊人的不一致性。ATP 在细胞内分布的区室现象（cellular compactmentation of ATP）就是几种可能中的一种。区室现象意味着，某种化合物在全细胞内不是均匀分布的。而是在细胞内不同的区室之间有不同的浓度。在线粒体内 ATP 产生部位和其在胞浆内使用部位之间，ATP 的区室分布的概念已被人们接受。至少 90％的 ATP 是在胞质溶胶内。在心肌工作急性增加时，正是由于胞质溶胶中 ATP 的裂解，才使胞质溶胶中很少的 ADP 发生倍增。从而，胞质溶胶中 ADP 的增加伴随着心脏工作的增加，以驱动线粒体的呼吸作用。根据经典的观念，线粒体呼吸的速率是由 ADP 决定的。

关于胞质溶胶 ATP 亚区室（cytosolic subcompartments）是否存在的问题，引起了很大争议（图 11-15）。支持胞浆内亚区室存在意见的有以下见证。第一，在全部胞浆内 CK 同工酶不均匀的分布，在特定的胞质溶胶位点有可能从 CP 产生更多的 ATP。磷酸肌酸能量穿梭作用也提供相同的证据（Kapelko et al.，1988）。第二，快速更新代谢的 ATP 的亚区室的存在也可以解释以下现象：总 ATP 发生少量的改变，但却引起很大的效应，例如在缺血的心脏突然失去收缩活性时，其 ATP 却仍然相当高。在区域性缺血时，ATP 减低率极慢，而 CP 的减低却快得多。这个现象曾被许多研究者发现过。

ATP 中只有一小部分缺失即可引起收缩衰竭，但其他因素也有同等的可能性，例如组织的 pCO_2 和 Pi 的增加也可引起收缩衰竭。第三，糖酵解产生的 ATP 对细胞膜有特殊的保护功能，特别是 ATP 敏感性钾通道（Weiss and Lamp，1987）和钠泵（Cross et al.，1996），还有对缺血心脏促进松弛的功能。灌流不足的心脏发生缺血性挛缩时，正是 ATP 的来源，而不是 ATP 的总量对防止挛缩是重要的。这样，糖酵解产生的 ATP 是有效的，而残存的线粒体代谢形成的 ATP 则是不重要的（Owen et al.，1990）。第四，直接注射 ATP 于改变的细胞有助于延长动作电位的时限（Taniguchi，1983），这说明胞浆 ATP 在电生成（electrogenesis）作用中可以发生影响。

反对 ATP 区室化的意见主要对 ATP 总量减低和不可逆性缺血损伤之间的相关性存有疑问。另外一个生物化学方面的争论是，胞质溶胶可被看成一个均一的空间，在其中 CP 和 ATP 处于平衡状态（Altschuld and Brierley，1977）。

ATP 生理性裂解

为了释放能量，需要 ATP 裂解为 ADP 和无机磷酸（Pi）（图 11-16），这是每一次心脏收缩周期中形成的。但人们常常忘记，还产生一个质子，而且 ATP 是螯合（chelate）于镁的。

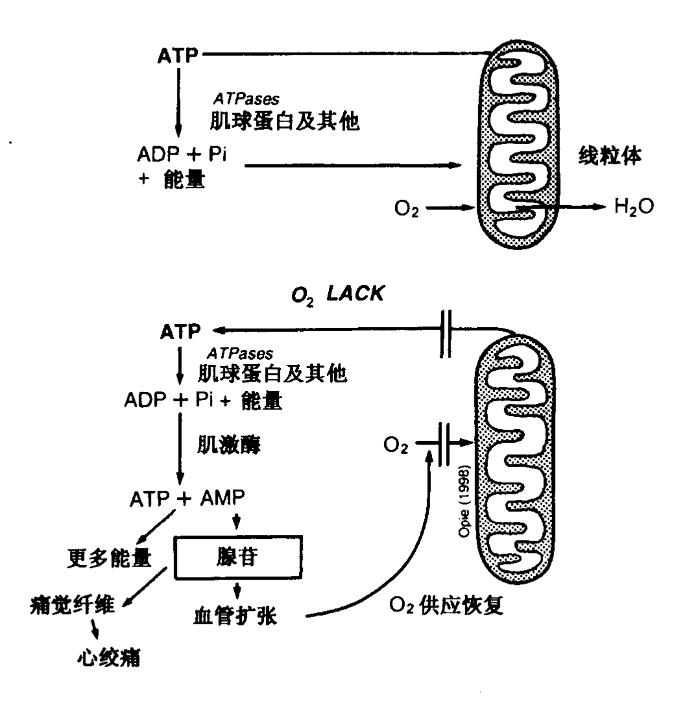


图 11-16 ATP 裂解。氧供应对 ATP 裂解程度的影响。在含氧量正常时，心脏工作（肌球蛋白 ATPase）使 ATP 裂解为 ADP 和 Pi，后者在线粒体中再合成 ATP。在低氧时，进一步裂解产生更多能量并刺激糖酵解以提供厌氧性能量，还引起代偿性血管扩张（大概是通过腺苷）。

因此，标准公式是：

$$ATP \rightarrow ADP + Pi + 自由能$$

这个公式就变成：

$$MgATP^{2} \rightarrow MgADP^{1-} + PI^{2-} + H^{+} + 自由能$$

确切的电荷取决于细胞内 pH 值。ADP 可以：①通过 CK 反应重新形成 ATP；②通过腺苷酸激酶（adenylate kinase）的作用，进一步裂解以形成 ATP 和 AMP；和③在腺苷酸移位酶（adenine nucleotide translocase）的影响下，进入线粒体，刺激呼吸。产生的质子在厌氧性糖酵解中很重要，此时，这是细胞内酸中毒（acidosis）的主要来源。

正常心脏 ADP 总量约为 0.5～1μmol/g 湿重。然而，溶于细胞水中的真正浓度（这和细胞总含量不同）不易进行估算，因为大部分 ADP 结合于肌动蛋白，有些 ADP 结合于肌球蛋白，只有一小部分自由溶解于胞质溶胶。甚至少量胞质溶胶 ATP 裂解为 ADP 都可明显增加胞质溶胶中的自由 ADP 浓度（估计仅为 0.02 μmol/g 湿重），从而可刺激线粒体呼吸。

腺苷酸激酶（adenylate kinase） 即 AMP 激酶或肌激酶（myokinase），可裂解 ADP，进行到形成 AMP，从而增加心肌 AMP 含量。

$$2ADP^{肌激酶} = ATP + AMP$$

这个反应是可逆的，只有 ADP 增高时可进行到形成 AMP。所以，在肌球蛋白 ATPase 影响下：

$$2ATP \rightarrow 2ADP + 2Pi + 2（自由能）$$

在肌酶的影响下：

$$2ADP \rightarrow ATP + AMP$$

肌球蛋白 ATPase 再催化：

$$ATP \rightarrow ADP + Pi + 自由能$$

所以，总的反应是：

$$2ATP \rightarrow ADP + AMP + 3Pi + 3（自由能）$$

总反应释放的能量要比只有 ATP 水解所释放的能量高 1.5 倍。结合了 ATP 的 ADP 裂解为 AMP 所产生的额外能量，伴随着把 AMP 代谢为 IMP（inosine monophosphate 肌苷-磷酸）和腺苷的反应。因为 ATP 对腺苷的比是如此之高，大约为 1 000∶1，所以，只要小量 ATP 裂解为腺苷，已可显著增加后者之水平。

腺苷

由于腺苷具有多种重要功能，它曾被赋予多彩的名称，例如“稳定内环境的代谢产物”（homestatic matabolite）、（Schrader，1990）和“生命的信号”（signal of life）、（Mullane and Engler，1991），它可被用于内源性心肌保护机制（cardioprotection）（Mullane and Bullough，1995）。

腺苷和两个受体发生作用，即 A1 心肌受体和 A2 血管受体，并且和多种信号系统发生联系。腺苷的一个关键性功能是作用于 A2 受体，通过对代偿性血管舒张提供信号，以保持能量代谢的平衡。当作用于 A1 受体时，有附加的其他心脏保护作用，包括

钾通道打开，儿茶酚胺拮抗作用，在室上性心动过速时对房室结的治疗性抑制作用和在预先调节（preconditioning）中的重要作用（图 11-17）。这些可能性都将在临床应用一节中详细讨论。

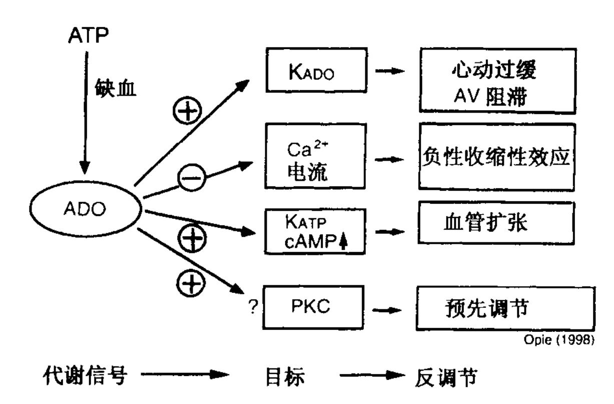


图 11-17 腺苷的信号作用。 腺苷（ADO）的功能有（1）抑制窦房（SA）结及心房肌，通过钾通道（K_{ADO}）打开和超极化，（2）增加钙通道关闭时间，抑制心室收缩，（3）打开 ATP 敏感性钾通道（K_{ATP}），和（4）激活蛋白激酶（PKC）。关于腺苷在冠状血流调节中的作用见第 10 章。

缺血时 ATP 的裂解

当 ATP 发生急性裂解时，例如在缺氧或缺血时，它就被 CP 所保护。从而，ATP 的裂解产物可以从心脏释放。在区域性缺血时，冠状窦中 Pi 浓度增加。这个磷酸只有一部来源于 ATP，其大部分来源于 CP 的裂解。腺苷、肌苷和黄嘌呤都可穿越细胞膜，所以毫不奇怪的是，缺血的心肌释放这类化合物。

ATP 的降低是否引起细胞死亡？

在缺血时，关于细胞死亡的简单的观点是，ATP 减低到一个临界水平，生命的功能停止，一切都将结束。考虑到细胞做出的努力以保护并更新其 ATP，则看到需要有一个 ATP 临界水平以保持细胞存活，这就毫不奇怪了。例如，在区域性缺血（regional ischemia），Jennings et al.（1978）发现，在冠状动脉梗死以后 40 min 心肌发生不可逆性超微结构变化时，ATP 水平为 2～3μmol/g 湿重（0.4～0.6μmol/g 湿重）。同样地，尸僵（rigor mortis）开始时，内皮 ATP 值为 0.6μmoL/g 湿重（Lowe et al.，1979）。

然而，上述这些观念太过于简单化了。ATP 水平低于被认为的临界水平，仍然适合于保持细胞存活。在低流性缺血（low flow ischemia）（Owen et al.，1990），缺血性挛缩和组织 ATP 总量无关。在非缺血性区域（nonischemic zone），在冠状血管堵塞以后，在某些实验中会出现意想不到的 ATP 含量下降（Gudbjarnason et al.，1970）。非缺血肌肉在 ATP 值低到 1.5～2.0μmol/g 湿重时仍可正常收缩并存活。在缺血性心搏停止后再灌注时，Schaper et al.（1979）发现 ATP 可降低到 1 μmol/g 湿重，但心脏仍能存活。

这些见证说明，ATP 似不应只有一个临界水平，特别是因为，（1）缺少 ATP 的时限可能和它的水平同等重要，（2）ATP 分布的区室现象可有选择性地对膜功能有保护作用。此外，当细胞死亡时，除失去 ATP 外，还发生许多其他事件，而致死的真正原因可能是 ATP 缺失和钙和有潜在毒性的代谢产物的共同作用，后者包括脂肪酸衍化物、乳酸、质子和 CO_2。ATP 的缺失对缺血的细胞是有害的，但充分充氧的或再灌流的细胞可以经受得住低水平的 ATP。对 ATP 进行测量，并不能代替直接测量不可逆的缺血性损伤，例如超微结构的变化或缺血性挛缩。

ATP 产物及能量的状态

ATP 的减少，即刺激糖原磷解和糖酵解这种原始的供能系统，也刺激更为进化的线粒体氧化系统。对后者的刺激，伴有通过腺苷的形成引起的增加的冠状血流，并提供更多的氧，增加线粒体内氧化磷酸化作用。ATP 减少对不同通道发生作用的详细机制各不相同（表 11-6），但其原则是不变的。ATP 水平本身并不调节代偿性通路（compensatory pathway），而是 ATP 裂解产物（腺苷、单磷酸 Pi 和腺苷）起调节因子的作用。只裂解少量的 ATP 就是可显著增加真正调节因子的细胞内水平，例如 AMP 和腺苷。

表 11-6 对 ATP 和 CP 的降低并对 ADP、AMP 及 Pi 的增加具有敏感性的代偿代谢通道

通道	调节的位点	调节的方式
糖原酵解作用	磷酸化酶	CP 抑制，AMP 和 Pi 刺激磷酸化酶[a]
糖酵解	PFK（和葡萄糖摄取）[a]	ATP 和 CP 抑制，AMP 和 Pi 的增加可发生刺激作用
腺苷形成	5′-核苷酸酶	能量减少状态时激活
ATP 合成酶	氧化磷酸化	ADP 和 Pi 刺激线粒体氧化磷酸化

[a]受冠状血流及葡萄糖转运蛋白 GLUT4 和 GLUT1 的调节。

磷酸化作用的潜能（phosphorylation potential）　是指高能磷酸化合物的变化和线粒体代谢的关系（Brown，1992）。

磷酸化作用的潜能 = [ATP] / [ADP] [Pi]

AMP 被省略，因为它对线粒体呼吸并无直接调节作用。这个公式的比值和线粒体氧化代谢呈相反的关系。问题在于，需要有胞质溶胶的 ADP 浓度，但又不易测量，只有通过计算（Clarke and Willis，1987）。

ATP 水解的自由能　这并不是一个任意的比值，而是一个绝对数值。这是根据下面的公式计算的（Lawson and Veech，1979）：

$$\triangle G_{ATP} = \triangle G^0obs + RTLn[ADP][Pi]/[ATP]$$

$\triangle G^0obs$ 是自由能的标准改变，设定为 $-30.5kj/mol$，R 为气体常数，T 为绝对温度，

高［ATP］/［ADP］［Pi］比值伴随有高数值的－△GATP。ATP 越低，ADP 和 Pi 越高，ATP 水解的自由能负值越小。一般讲来，在缺血时最大的负值（即－58kj/mol），伴有缺血最佳的恢复（Cross et al.，1996）。在严重缺血，其△G 降低到－47kg/mol，对钠泵利用 ATP 就出现热力学的限制；这意味着，ATP 不仅低下，而且此处的 ATP 也不能产生应有的能量。

在人类，CP/Pi 比可以利用^{31}P 核磁共振法（^{31}P nuclear magnetic resonance）(NMR) 进行测量，所以，可在体内测量（Schaefer et al.，1989）。测量这个比值是一个简单的办法，因为它和 ATP 裂解为 ADP 和 Pi 密切相关（Chance et al.，1981）。已经用于人类心脏的另一个 NMR 比值是 CP/ATP，其原理是，在心肌代谢应激状态时，ATP 的保持是以消耗 CP 为代价的（Conway et al.，1991）。

厌氧性糖酵解

严格地说，厌氧是指没有氧，但并不意味着没有生命。厌氧性代谢是指最适度以下加氧作用（suboptiomal oxygenation）的任何状态，这可加速糖酵解并增加乳酸的产生(图 11-18)。厌氧性糖酵解是身体防御作用的一部分，它可产生充分的不依赖氧的能量，以支撑不收缩的，缺血的心肌。为了解释在低氧和缺血时糖酵解是如何被促进的，这需要先分析两个关键性酶的性状：PFK 和甘油醛-3-磷酸脱氧酶（gluceraldehyde-3-

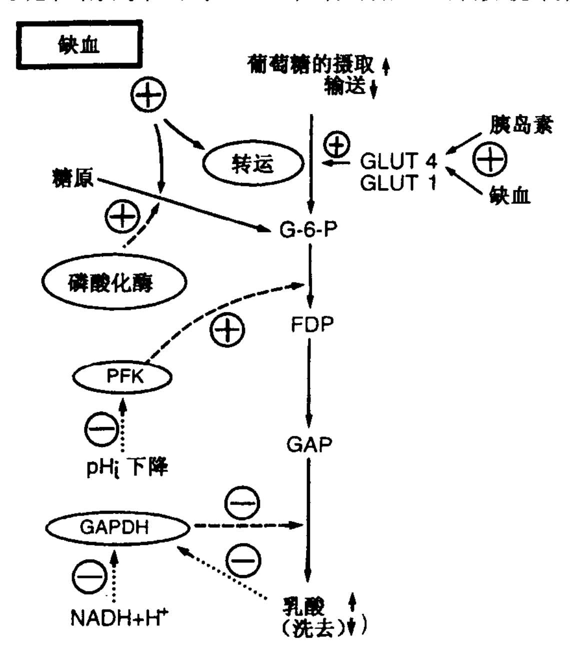


图 11-18 缺血时糖酵解的调节。两个主要的假说是：(1) 如椭圆形中所示的效率限定步骤和 (2) 分布性控制，是通过葡萄糖输送速率或糖原酵解作用调节的（King et al.，1995）。G-6-P：葡萄糖6-磷酸；FDP：果糖1，6-二磷酸；GAP：甘油醛 3-磷酸。

phosphate dehydrogenase)。PFK 反应是一个非常理想的，适合对缺氧时糖酵解进行控制的反应，因为它对心肌细胞能量状态极为敏感。低分子量代谢产物，如 ATP、AMP、ADP 以及 Pi 和酶在变构部位（allosteric sites，希腊文：*allos*，在旁；*stereos*，构型）相反应，这是远离底物和酶相互作用的部位，在缺氧和中度缺血时，ATP 水平降低，而 ADP 和 AMP 水平增高，Pi 也高。这些变化可促进酶活性（增加厌氧糖酵解）。在严重的缺血时，由于葡萄糖的低释放率，糖原的耗尽和细胞内酸中毒对 PFK 酶都有抑制作用，糖酵解也被抑制。此外，在严重缺血时，恰在开始形成不可逆性损伤以前，PFK 从胞质溶胶转位于心肌细胞膜，从而被灭活（Hazen et al.，1994）。

第二个同等重要的调控步骤是在甘油醛-磷酸脱氧酶的水平上控制糖酵解反应（Mochizuki and Neely，1979）。在严重缺血的组织，厌氧糖酵解的产物，如乳酸、质子和 $NADH_2$ 等对它有抑制作用。

扼要重述：轻度缺血刺激糖酵解，并通过提供不依靠氧的 ATP，而具有潜在的有益效应。在严重的缺血时，由于葡萄糖释放到缺血细胞的减少，由于糖原的耗竭，和由于在 PFK 和甘油醛-3-磷酸脱氧酶水平上的酶抑制作用和 PFK 的转位及灭活，对糖酵解有限制作用。这样的结果引起厌氧产生 ATP 的降低，这是有害的，甚至对缺血的心肌有致死作用。

厌氧糖酵解的能量产生

为了使厌氧性糖酵解产生和葡萄糖有氧代谢一样多的 ATP，这需要其糖酵解加速近 20 倍。这和用人工方法保持冠状血流的情况显然不同，在后一种情况下，甚至在无氧时，也可以中度加速。所以，厌氧的心脏会发生严重的能量亏缺（图 11-19），除非钾或低温引起心搏停止。当葡萄糖成为糖酵解的来源时，整个的糖酵解途径利用 2 个 ATP，产生 4 个 ATP，这意味着共总产量为 2ATP。当糖原是糖酵解的来源时，通过糖酵解的每一个六碳分子产生 3 个 ATP。一个重要的问题是，甚至在氧化代谢中，葡萄糖-6-磷酸转化为丙酮酸，就会产生糖酵解性 ATP。

厌氧性糖酵解把有氧心肌对乳酸的正常摄入改变为释放，在心肌缺血时其在冠状窦中的水平超过动脉血。但这并不是非常敏感的步骤，因为乳酸的明显的总摄入量可以掩盖缺血区域局部产生的乳酸（Ferrannini et al.，1993）。严格讲来，在无氧糖酵解时产生的质子并不是糖酵解本身产生的，而是来自与之相伴随的 ATP 的裂解。把质子以 $NADH_2$ 的形式从胞质溶胶向线粒体的传递中，苹果酸-天冬氨酸穿梭作用（malate-aspatate shuttle）是非常重要的。在无氧糖酵解时，这种质子在胞质溶胶蓄积，这将在第 17 章讨论。

能量代谢的临床应用

尽管根据代谢机制，有这么多的可能性进行干预，为临床所用，但使人失望的是，只有少数通过了彻底评估。

心脏麻痹（cardioplegia）　这是利用代谢原理保护心脏最成功和应用最广的方法

(图 11-19)。低温通过减低酶反应速率和收缩力，可减小对 ATP 的需要，外部高钾可通过去极化作用引起机械性停搏。在手术前以葡萄糖-胰岛素-钾的方式给与葡萄糖可增加心肌糖原，起附加的保护作用（Oldfield et al.，1986)。

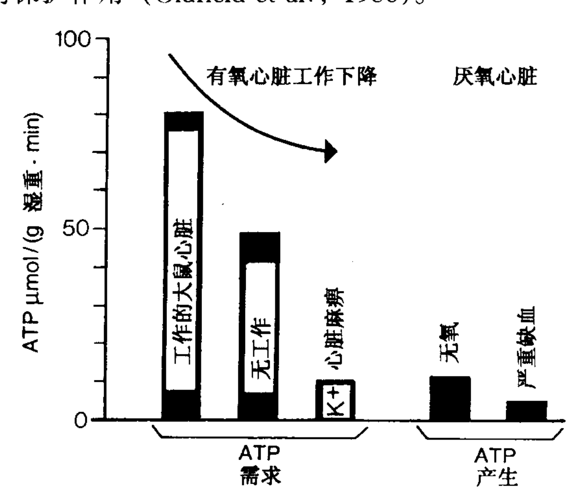


图 11-19 厌氧性 ATP。厌氧性 ATP 不能满足心脏需要，除非发生心脏麻痹，甚至此时 ATP 也是以其最大的速率产生（无氧伴有持续的血流)。在全体缺血时，厌氧性糖酵解速率降低，所以保护心脏的最佳方法是减低其对 ATP 的需要（心脏麻痹-低温)。计算的详情，见 Opie, Cardiology 1971；56：2。

胰岛素耐药性（insulin resistance） 这种诊断，在临床上日益重要，正在应用于各种普通临床症状方面，它们共同特点是充分增加葡萄糖的摄入，骨骼肌对胰岛素无反应。这些情况包括阻性心力衰竭，肥胖，糖尿病，某些情况下的高血压（见图 14-14)，和心肌梗死后低射血量的病人（Paternostro et al.，1996)。对胰岛素的耐药性是否发生于心肌和骨骼肌？对此问题仍有争论。对心衰病人进行的研究说明，胰岛素的耐药性可发生于心肌，与心衰的程度呈正比（Swan et al.，1994)。在两种动物模型中，胰岛素的耐药性常伴有心脏肥大，这就引起猜测，认为胰岛素很可能是作为一种生长因子，并促进肥大（Katz et al.，1995；Paternostro et al.，1995)。

胰岛素耐药性的起源似为多因子性的，包括：(1) 葡萄糖诱导的胰岛素受体上丝氨酸/苏氨酸成分的磷酸化，使这个受体对胰岛素反应时，失去关键性的酪氨酸磷酸化的作用（Pillay et al.，1996)；和 (2) 循环中 FFAs 对葡萄糖转运蛋白（glucose transporter）的抑制（Roden et al.，1996)。有趣的是，在伴有胰岛素耐药性的几种疾病中，例如肥胖和成熟期发病的糖尿病（maturity-ontset diabetes)，这些脂肪酸可见升高。

对于病人来讲，出现胰岛素耐药性的主要问题在于，这是一个潜在的自我长存的恶性循环，因为随着它的进展，血中葡萄糖和 FFAs 水平都见增高。其结果是，糖尿病状态可以恶化或非糖尿病人会日益接近真正的糖尿病。在心衰或高血压，这种有害倾向会由于同时利尿治剂而加剧，这又可以促进糖尿病状态。尽管有这些严重的可能性，目前尚无特异性药物疗法，以避免或消除胰岛素耐药物。有假说认为，运动锻炼可以克服或预防胰岛素耐药性，因为这可以增加葡萄糖向肌肉的输送。现在已经有资料支持这个方

案对肥胖糖尿病人的作用。在肥胖并有糖尿的病人，体重减轻可消除胰岛素耐药性。在心衰时，有一个合理的但未经证明的意见是，有效的治疗将可缓解胰岛素耐药性。

胰岛素的血液动力学效应（hemodynamic effects of insulin） 关于胰岛素可以通过血管扩张或作用于某一促收缩能因子增加心肌工作能力，减低周缘血管的阻力的意见，目前仍有争议。而且，利用充分的血流动力学和代谢监控方法，在正常人中尚未发现上述作用（Ferrannini et al.，1993）。

缺血的代谢治疗 由于收缩对ATP的需要如此之高，而通过厌氧代谢产生ATP的速率又是如些之低，所以保护心肌细胞的第一个原则是缓解对氧的需要（见第12章）。这样，当心肌细胞受到缺血的威胁时，例如心绞痛时（见第17章），必须用β-肾上腺能阻断剂降低心率和血压。在实验方面，提供糖酵解的ATP对缺血细胞的存活至关重要（Apstein et al.，1983）（图11-20）。缺血本身所引起的葡萄糖提取作用的增加，是否可被胰岛素所促进的问题，现在尚不清楚。细胞内质子的形成需要保持很低（即，通过利用抑制 Na^+/H^+ 交换的因子，这种因子目前对不稳定的心绞痛正处于临床试验阶段）。在实验方面，乳酸的蓄积，除伴随形成的质子以外，它本身就可能是有害的。此时可给与肌苷，把丙酮酸从乳酸引向丙氨酸，以缓解其有害作用（Lewandowski et al.，1991）。

严重缺血可引起肌细胞死亡，由于葡萄糖的释放率太低，糖酵解受到限制（King et al.，1995），所以通过溶栓作用（thrombolysis）进行再灌注是加速糖酵解的最重要的

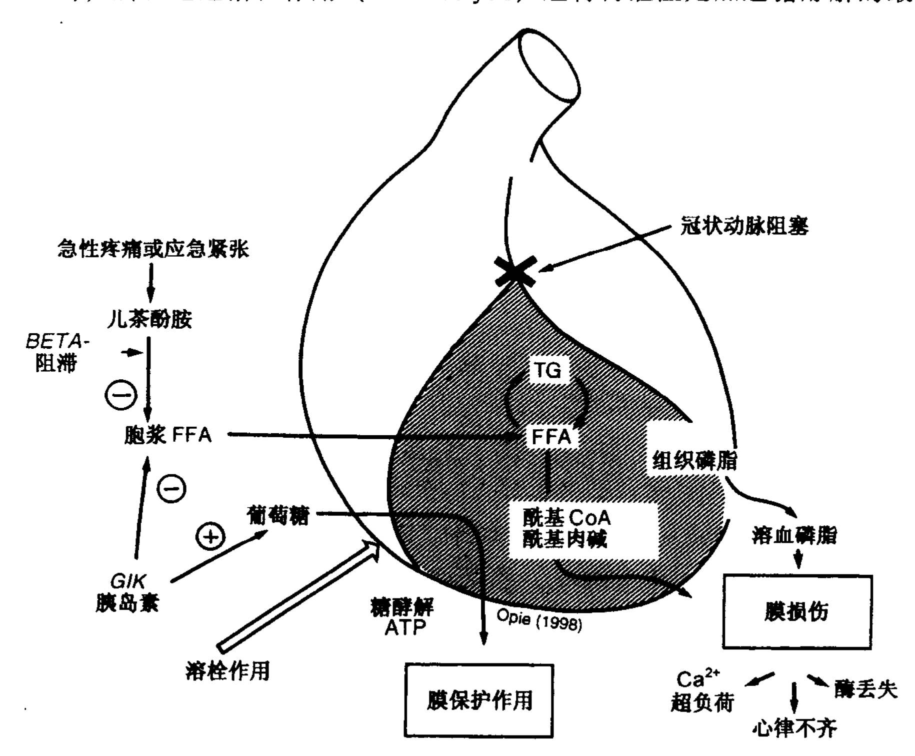


图 11-20 脂肪酸毒性的机制和糖酵解的代谢保护作用。 TG：三酰甘油酯；CoA：辅酶A；GIK：葡萄糖-胰岛素-钾；－：负效应；＋：正效应。

方案。在急性心肌梗死的早期，循环中儿茶酚胺和 FFAs 的水平都高，二者对心肌细胞都有毒性作用。血液 FFA 可利用 β-阻断或葡萄糖-胰岛素灌注法使之降低。此时，β-是急性心肌梗死实验中结果最好的，在犬冠状动脉结扎后，可以增加缺血区域对葡萄糖的提取。虽然从理论上讲，应当启动溶栓作用，而且在出现症状后，β-阻断剂越早给越好，但这个两种一起使用的方案尚未进行严格的临床试验。

关于争议不休的 GIK（glucose-insulin-potassium，葡萄糖胰岛素-钾）灌流用于早期心肌梗死的问题，目前尚不清楚的是，胰岛素在缺血的高峰，有附加的作用，促进葡萄糖转运蛋白的活性。还有应予考虑的问题是，过度刺激糖酵解，超过了其排出抑制性质子和乳糖的能力，可发生有害作用。所以，溶栓性再灌流可能是增加葡萄糖释放到缺血细胞去的最有效的方案。GIK 对急性心肌梗死治疗作用的实验现在正进行中。具有急性心肌梗死的糖尿病病人，用葡萄糖灌流后，再用胰岛素治疗，比使用磺酰尿类药物口服抗糖尿病疗法更为有益，而长期的预后效应也可改善（Malmberg et al., 1995)。这种灌流能起作用，一部分是由于抑制血中 FFA 水平，后者在糖尿病患者倾向于增高。

缺血性损伤的脂类代谢产物　在正常心脏，胞质溶胶中酰基肉碱（acyl carnitine）浓度很低，在线粒体中没有。在缺血时，在胞质溶胶和线粒体中浓度都可以达到约 2 000μmol/L。酰基肉碱的浓度相当于缺血组织的浓度时，也可以抑制钠-钾的泵活性。这样发生的钾丢失也有心律不齐原性（arrhythmogenic）作用。溶血磷脂甘油酯（lysophosphoglycerides）是膜-活性脂肪酸（membrane active fatty acid），在缺血时从肌纤维膜和其他膜释放。有人认为，溶血磷脂酰胆碱（lysophosphatidyl choline）（LPC）的蓄积可以使细胞膜去极化，所以也具有心律不齐原性作用（Sato et al., 1993)。现尚无治疗方法限制这类脂质的蓄积。有一些利用肉碱或丙酰肉碱的临床试验，其结果并不理想。从理论上讲，β-阻断作用通过减少血液中 FFAs 和减慢心肌甘油三酯裂解速率的作用，可能有所帮助。

腺苷　这大概是最出名的血管扩张因子，根据 Berne 的假说（见第 10 章)，腺苷更进一步具有心脏保护作用。通过对 A1 受体和 G 蛋白发生作用，它和钾和钙通道发生联系，从而各自抑制节的（nodal）和肌肉的活性（图 11-17)。腺苷常常在治疗阵发性室上性心律不齐（paroxysmal supraventricular tachycardias）方面很是成功（见第 5 章)。在缺血时，经过 ATP 裂解而产生的腺苷，通过引起房室传导阻滞，成为保护性负反馈信号，减低心室反应的速率，保护有限的氧供应的应用（Jenkins and Belardinelli, 1988)。腺苷也可抑制心肌腺苷酸环化酶和 L-钙电流，从而对 β-肾上腺素能刺激过度，提供潜在的保护作用。目前最有兴趣的争论是关于腺苷在预先调节（preconditioning）的保护现象的问题（见第十九章)。有一种意见认为，腺苷的作用是通过 A1 受体和磷脂酶 C，激活蛋白激酶 C，后者随后帮助打开 ATP 敏感性钾通道，从而提供保护作用。在劳力型心绞痛（effort angina）时，ATP 缺血性裂解产生的腺苷可刺激心肌痛觉纤维，可能是引起胸痛的原因。

在缺血性心搏停止时，可失去全部腺苷酸。在实验方面，用腺苷或其前体进行治疗，在恢复期可刺激 ATP 的再合成速率。在所有这些例子中，使用的腺苷的浓度大概远远高于正常心肌组织低量的腺苷浓度。这样高的腺苷浓度可能是人类心脏不能耐受的。

实验性心肌炎（myocarditis）和心肌病（cardiomyopathy）　　线粒体中的 ATP-ADP 转位酶的活性，对心脏的生命至为重要，抑制这个载体的化合物可以杀死心脏。其中一个抑制因子名 bongkrekate，这是印度尼西亚在椰子食品上生长的细菌产生的致命性毒物。另一个有药理学兴趣的抑制因子是 atractyloside，它在结构上和生理性抑制因子酰基 CoA 相似。当灌流进入冠状循环时，atractyloside 可诱发组织高能磷酸化合物的缺欠和心外膜（epicardial）心电图 ST 段上升。

在病毒感染引起的实验性心肌损伤（心肌炎），形成对腺苷酸转位酶的抗体，这类抗体可穿入肌细胞，和转位酶系统发生反应并引起损伤（Schulze et al.，1990）。这样的氧化代谢的缺失可进一步引起损伤并促进心肌痛（cadiomyopathy，cardiacmuscle disease）的进度。用正电子发射断层显影术（positron emission tomography）（PET）研究人类扩张性心肌病，显示氧化代谢的缺损。

代谢显像（metabolic imagining）　　正电子发射断层显影术（positron emission tomography）（PET）。胞内代谢途径早先只能在动物组织上研究，现在采用 PET 扫描技术能够在人体进行追踪。用追踪量的放射标记的 2 脱氧葡萄糖（2-deoxyglucose）（^{18}F-脱氧葡萄糖）注射以后，作为磷酸化的化合物在心肌细胞内蓄积，而糖酵解不受抑制，这样可以利用 PET 显示（图 11-21）。此外，化合物$^{13}NH_3$ 也可用于测量冠状血流（见第十二章）。正如预期的一样，轻度缺血增加葡萄糖的摄取，这样缺血时，代谢损伤的严重性就可以测量，并应用于临床来区别缺血但还存活的心肌区（葡萄糖摄取增加，冠状血流减少，即所谓错配型，mismatch pattern）与缺血而不存活的心区（葡萄糖摄取减少，冠状血流也减少）。这个试验对诊断冬眠状态（hibernation）有很大的实用潜力（见第十九章），从而可用于选择可进行冠状动脉手术的病人。在人类心脏，从^{18}F-脱氧葡萄糖的到达速率计算葡萄糖的绝对摄取值是否能提供进一步的信息？这个问题尚不清楚。利用这个技术的人员们争论说，可以得到有价值的信息。例如，在禁食状

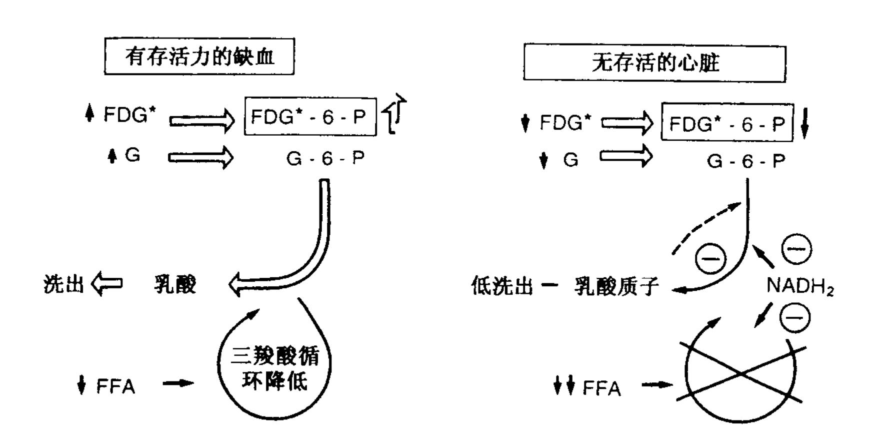


图 11-21　葡萄糖显像和存活力。利用^{18}F-脱氧葡萄糖（^{18}F-flurodeoxyglucose）（FDG）作为葡萄糖摄入的标记。FDG-G-P 不被代谢。所以，利用正电子发射断层显影术测定的心肌摄取 FDG 的强度可以作为存活力的指标。在“错配”时用 NH_3 检测，相对于冠状血流，葡萄糖摄入增加。在极严重的缺血或栓塞，葡萄糖的发送减少，糖酵解受抑制，FDG 的摄入减少。

态时，基础速率的葡萄糖摄取，在不稳定心绞痛发作时，可提高约 4 倍（Camici et al., 1989b)。现在的问题在于，在计算葡萄糖的摄取量时，还有一些基本性的限制（Hariharan et al., 1995)。

^{11}C-乙酸（^{11}C-acetate）的摄取直接和乙酸氧化速率有关，后者又和线粒体氧摄取有关，因为乙酸进入三羧酸循环，用不着像葡萄糖或脂肪酸作燃料那样，要通过复杂的代谢途径。所以，利用^{11}C-乙酸可对未受损伤的心脏的氧摄取进行无损伤性测定（Armbrecht et al., 1990).

用核磁共振（nuclear magnetic resonance）技术测定高能磷酸化合物 核磁共振技术（^{31}P NMR）可以在原位测量动物移植手术（heart transplantation）之前，对供体心脏存活的可能性进行估价。应当注意的是，^{31}P NMR 不能直接测量低水平的胞质溶胶 ADP，这是线粒体功能的关键性调节因子。氧缺乏时收缩活性的衰退和高能磷酸化合物水平的降低的关系并不很大，而是和 ATP 及 CP 产生速率的降低有关系（Bittl et al., 1987)。在心衰时，CP 对 ATP 比率的降低和心衰的严重性有相关性（Conway et al., 1991; Neubauer, et al., 1992)。

新的治疗方案 牛磺酸（taurine）是一个功能未知的氨基酸，通过促进钠-牛磺酸的外流，在缺血时可减轻钠蓄积（Chapman et al., 1993)。从而可以缓解内部钠的潜在的致命性增加。细胞内牛磺酸的这种有利作用并不是用牛磺酸灌注法取得的，因为太高的细胞内牛磺酸水平可限制从血液的摄取。

谷氨酸 谷氨酸通过和丙酮酸相互作用，可形成丙氨酸和 α-酮戊二酸（α-ketoglutarate)，后者增加琥珀酸 CoA（succinyl CoA）的产生，它又通过底物水平的磷酸化作用，产生一个高能化合物，鸟苷三磷酸（guanosine triphosphate）（GTP)。在理论上，所有这些都可不依靠氧而发生，有些临床试验说明，这有利于缺血的心肌（Thomassen et al., 1991)。

再灌流后异常 再灌流的异常是多样的。在实验方面，给与葡萄糖和丙酮酸有保护作用。通过丙酮酸改变为苹果酸可以使三羧循环中间产物下降（图 11-9)。这种超越反应（toppingup process）又名曰补缺术（anaplerosis）（Taegtmeyer, 1995)。再灌流心肌中过量的胞质溶胶钙可以通过促进糖酵解作用变为正常（Jeremy et al., 1993)，糖酵解提供胞质溶胶 ATP，这是肌质网摄入钙和钠泵排出钠所需要的。对糖酵解的促进是不充分的，因为，高糖酵解率可以从葡萄糖低氧化速率以及心脏功能不佳，发生解偶联（Kudo et al., 1995)。丙二酸单酰 CoA（malonyl CoA）的水平可能很低，这被认为是 AMP 蓄积的结果，这又可抑制丙二酸单酰 CoA 的合成，以缓解对脂肪酸氧化的抑制（Kudo et al., 1995)。在再灌流时，脂肪酸氧增加和葡萄糖氧化的减少似乎是有害的，应该抵销之。通过激活丙酮酸脱氢酶（即通过二氯乙酸，dichloroacetate）和提供丙酮酸，可以增加葡萄糖氧化及心脏功能。上述措施都没有在溶栓过程中进行过临床试验。

总　结

1. *心肌的燃料* 心脏对燃料的需要是多样的，它们可转化为心肌收缩所需的能量。葡萄糖只有在高碳水化合物食物以后，才是主要心肌燃料。葡萄糖通过胰岛素敏感

性输送因子 GLUT4，传入心脏细胞，经磷酸化作用转化为葡萄糖-6-磷酸。糖原是储备性燃料，在紧急状态下，可以转化为葡萄糖-6-磷酸，例如在突然心脏工作增加或缺血时。糖酵解是葡萄糖摄入和糖原裂解的共同反应，它把葡萄糖-6-磷酸转化为两个分子的丙酮酸。在厌氧条件下（缺乏氧），丙酮酸转化为乳酸，而在有氧情况下，它形成含两个碳的乙酰 CoA，后者进入三羧循环。

2. *能量的产生*　在糖酵解时（葡萄糖 6-磷酸变为丙酮酸），总产量为两个 ATP 和两个 H_2（后者来源于脱氧反应）。两个 H_2 不能立即形成水，但是要和一个重要载体分子 NAD 发生反应，形成 $NADH_2$，后者通过穿梭机制进入线粒体空间，产生有氧能量。葡萄糖氧化代谢进一步产生的能量约为每一个葡萄糖分子产生 30 个 ATP 分子，其总产量为 32ATP（较低于以前提出的数值）。

3. *自由脂肪酸的作用*　长链自由脂肪酸（FFAs）通常是心肌主要燃料，在不可逆的激活为酰基 CoA 之前，要进入肌纤维膜，酰基 CoA 不能穿越线粒体屏障，这需要肉碱载体系统。酰基 CoA 成为酰基肉碱进入线粒体，在此进入 β-氧化，顺序地脱落两个碳的片段，形成乙酰 CoA，后者也进入三羧循环。不能氧化的那一部分摄入的 FFA 可形成甘油三脂和心肌细胞结构性类脂，后者是通过改变饱和的程度和链的长度而完成的。

4. *三羧酸循环（柠檬酸循环）*　三羧酸循环在线粒体基质内产生 CO_2 和氧原子，最终通过氧化磷酸化形成 ATP。后一个反应发生于氢原子通过质子泵的作用跨越线粒体膜向外排出以后，这是和产生高能磷酸化合物相偶联的。在正常情况下，每输送四个质子，产生一个 ATP 分子，其磷酸化对氧化的比率为 2.5，而不是以前认为的 3。调节柠檬酸循环的一个重要的调节机制是线粒体 $NAD/NADH_2$ 的比率（氧化还原状态，reduction state），在心脏工作增加时，这个比例下降，这时每单位时间有更多的胞质溶胶内的 ATP 也发生裂解形成 ADP。增加的胞质溶胶 ADP 供应，通过 ADP-ATP 转位酶传入线粒体内，刺激线粒体氧化磷酸化，用尽还原性等效成分（reducing equivalents）和氧，以形成 ATP 和 H_2O。

5. *缺血*　缺血时，氧化代谢受到影响，对 ATP 的利用明显下降。心肌的 ATP 的含量也下降，但不是太快，因为缺血性收缩停止减少 ATP 的利用，也因为可以从磷酸肌酸得到补充。当 ATP 减少时，裂解产物的水平为 ADP，AMP，腺苷，肌苷和次黄嘌呤等都见增加，可刺激各种通路和康复过程。缺血性收缩停止的恢复期（再灌流）通过补救通路（salvage pathway）或通过重新合成，可以重新形成 ATP。看来并不存在一个固定的极限 ATP 水平，在此以下细胞就会死亡，虽然在死亡的细胞中，ATP 总是低的。

6. *腺苷*　腺苷大概是 ATP 裂解的最重要产物。它具有多种保护功能，包括代偿性冠状动脉扩张。它也可以使心率变慢（通过电流 K_{ADO}），抑制钙电流，而且通过激活蛋白激酶 C，对预调节（preconditioning）起重要作用。

7. *厌氧糖酵解*　在厌氧代谢时，代谢反应从主要依靠需氧的脂肪酸转移到糖酵解。此时产生乳酸，而不是由心肌摄入乳酸。丙酮酸转化为乳酸，因为形成的 $NADH_2$ 不能进入无氧线粒体。糖酵解产生 ATP，对缺血细胞的存活可能很是重要。有假说认为，糖酵解的 ATP 可保护细胞膜，这是通过对和膜有关的泵提供能量来完成的，例

如钠泵和肌质网的钙摄入泵。对膜有活性的脂质代谢的中间产物的蓄积是有害的，例如细胞内 FFA，酰基 CoA 和酰基肉碱。

8. *胰岛素耐药性*　这是临床常见的现象，在各种情况下都可发生，例如肥胖、第二型糖尿病、高血压。最近发现也可发生于严重心力衰竭。对其机制尚未完全理解，但这样引起的葡萄糖进入肌肉的输送障碍可促使或加重糖尿病状态。
9. *正电子发射断层显影术*　这个技术可对心肌代谢途径进行非创伤性监测。例如，轻度缺血的心肌对 18-氟脱氧葡萄糖的摄取高于正常心肌，这种与冠状血流对比的摄取增高，名曰错配现象（mismatch)。在严重损伤的组织，对葡萄糖的摄取减低。所以心肌的存活性可以利用错配现象进行鉴定，这有助于选择冠状动脉外科手术的病人。

复习题（大学生用）

1. 什么是心脏在禁食和进食时的主要燃料？解释为什么存在这种区别。
2. 列举糖酵解的途径和其主要的控制速率的步骤。在什么情况下，这些途径（a）增加和（b）减少？
3. 在什么情况下脂肪酸代谢（a）增加和（b）减少？
4. 在线粒体中 ATP 是怎样形成的？试对磷酸化/氧化比率进行讨论。
5. 缺氧（厌氧状态，anaerobiosis）对心肌利用燃料有何影响？在缺氧时心肌的能量需求是如何满足的？

复习题（进修生用）

1. 冠状动脉病的病人心脏工作增加时，血液供应受限制，发生缺血。这时心肌利用能量的模式会发生什么变化？
2. 缺血时糖酵解通量（flux）甚为重要，用批判的眼光考察一下增加通量的各种措施。
3. 胰岛素耐药性可见于各种临床情况。列举这些情况。胰岛素耐药性是否对病人重要？若是重要，则治疗的意义何在？
4. 腺苷可具有内源性心肌保护作用，你同意吗？说出你的意见和理由。
5. 错配现象概念（concept of mismatch）的科学基础是什么？利用正电子发射断层显影术（PGT）检测心肌代谢的某些变化，为什么可以指示心肌存活的程度？其他的情况是怎样的？

参考文献

1. Achs MJ, Garfinkel D, Opie LH. Computer simulation of metabolism of glucose perfused rat heart in a work-jump. *Am J Physiol* 1982;243:R389–R399.
2. Alonso MD, Lomako J, Lomako WM, Whelan WJ. A new look at the biogenesis of glycogen. *FASEB J* 1995;9:1126–1137.
3. Altschuld RA, Brierley GP. Interaction between the creatine kinase of heart mitochondria and oxidative phosphorylation. *J Mol Cell Cardiol* 1977;9:875–896.
4. Apstein CS, Gravino FN, Haudenschild CC. Determinants of a protective effect of glucose and insulin on the ischemic myocardium. Effects of contractile function, diastolic compliance, metabolism, and ultrastructure during ischemia and reperfusion. *Circ Res* 1983;52:515–526.
5. Armbrecht JJ, Buxton DB, Schelbert HR. Validation of [1-11C] acetate as a tracer for noninvasive assessment of oxidative metabolism with positron emission tomography in normal, ischemic postischemic and hyperemic canine myocardium. *Circulation* 1990;81:1594–1605.
6. Bittl JA, Balschi JA, Ingwall JS. Contractile failure and high energy phosphate turnover during

hypoxia: ^{31}P NMR surface coil studies in living rat. *Circ Res* 1987;60:871–878.
7. Brandes R, Bers DM. Intracellular Ca^{2+} increases the mitochondrial NADH concentration during elevated work in intact cardiac muscle. *Circ Res* 1997;80:82–87.
8. Brown GC. Control of respiration and ATP synthesis in mammalian mitochondria and cells. *Biochem J* 1992;284:1–13.
9. Camici P, Ferrannini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;32:217–238.
10. Camici P, Marraccinni P, Marzilli M, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism during and after pacing stress in normal humans. *Am J Physiol* 1989;257:E309–E317.
11. Carafoli E. Intracellular calcium regulation, with special attention to the role of plasma membrane calcium pump. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(suppl 3):77–84.
12. Chance B, Eleff S, Leigh JS Jr, et al. Mitochondrial regulation of phosphocreatine/inorganic phosphate ratios in exercising human muscle: a gated ^{31}P NMR study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78: 6714–6718.
13. Chapman RA, Suleiman M-S, Earm YE. Taurine and the heart. *Cardiovasc Res* 1993;27:358–363.
14. Clarke K, Willis RJ. Energy metabolism and contractile function in rat heart during graded, isovolumic perfusion using ^{31}P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19: 1153–1160.
15. Coetzee WA. ATP sensitive potassium channels and myocardial ischemia: why do they open. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992;6:201–208.
16. Conway MA, Allis J, Ouwerkerk R, et al. Detection of low phosphocreatinine to ATP ratio in failing hypertrophied human myocardium by ^{31}P magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1991;338:973–976.
17. Corr PB, Gross RW, Sobel BE. Arrhythmogenic amphiphilic lipids and the myocardial cell membrane [Editorial]. *J Mol Cell Cardiol* 1982;14:619–626.
18. Cross HR, Opie LH, Radda GK, Clarke K. Is a high glycogen content beneficial or detrimental to the ischemic rat heart? *Circ Res* 1996;78:482–491.
19. Davies NJ, Lonlin RE, Lopaschuk GD. Effect of exogenous fatty acids on reperfusion arrhythmias in isolated working perfused hearts. *Am J Physiol* 1992;262:H1796–H1801.
20. Depré C, Rider MH, Veitch K, Hue L. Role of fructose 2,6-bisphosphate in the control of glycolysis. *J Biol Chem* 1993;268:13274–13279.
21. Ferguson TB, Smith PK, Lofland GK, et al. The effects of cardioplegic potassium concentration and myocardial temperature on electrical activity in the heart during elective cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:755–765.
22. Ferrannini E, Santoro D, Bonadonna R, et al. Metabolic and hemodynamic effects of insulin on human hearts. *Am J Physiol* 1993;264:E308–E315.
23. Gertz EW, Wisneski JA, Neese R, et al. Myocardial lactate extraction: multi-determined metabolic function. *Circulation* 1980;61:256–261.
24. Gevers W. Generation of protons by metabolic processes in heart cells. *J Mol Cell Cardiol* 1977;9: 867–874.
25. Goodwin GW, Ahmad F, Taegtmeyer H. Preferential oxidation of glycogen in isolated working rat heart. *J Clin Invest* 1996;97:1409–1416.
26. Goodwin GW, Arteaga JR, Taegtmeyer H. Glycogen turnover in the isolated working rat heart. *J Biol Chem* 1995;270:9234–9240.
27. Gudbjarnason S, Mathes P, Ravens KG. Functional compartmentation of ATP and creatine phosphate in heart muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1970;1:325–339.
28. Hariharan R, Bray M, Ganim RT, et al. Fundamental limitations of [18F]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose for assessing myocardial glucose uptake. *Circulation* 1995;91:2435–2444.
29. Hazen SL, Wolf MJ, Ford DA, Gross RW. The rapid and reversible association of phosphofructokinase with myocardial membranes during myocardial ischemia. *FEBS* 1994;339:213–216.
30. Heineman FW, Balaban RS. Effects of afterload and heart rate on NAD(P)H redox state in the isolated rabbit heart. *Am J Physiol* 1993;264:H433–H440.
31. Henning SL, Wambolt RB, Schönekess BO, et al. Contribution of glycogen to aerobic myocardial glucose utilization. *Circulation* 1996;93:1549–1555.
32. Hermens WT. Witteveen SAGJ. Problems in estimation of enzymatic infarct size. *J Mol Med* 1977;2: 233–239.
33. Hochachka PW, Buck LT, Doll CJ, Land SC. Unifying theory of hypoxia tolerance: molecular/meta-

bolic defense and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93: 9493–9498.

34. Jacobus WE. Respiratory control and the integration of heart high energy phosphate metabolism by mitochondrial creatine kinase. *Ann Rev Physiol* 1985;47:707–725.
35. Jenkins JR, Belardinelli L. Atrioventricular nodal accommodation in isolated guinea pig hearts: physiological significance and role of adenosine. *Circ Res* 1988;63:97–116.
36. Jennings RB, Hawkins HK, Lowe JE, et al. Relation between high energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog. *Am J Pathol* 1978;92:187–214.
37. Jeremy RW, Ambrosio G, Pike MM, et al. The functional recovery of post-ischaemic myocardium requires glycolysis during early reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:261–276.
38. Kammermeier H. Why do cells need phosphocreatine and a phosphocreatine shuttle? *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:115–118.
39. Kapelko VI, Kupriyanov VV, Novikova NA, et al. The cardiac contractile failure induced by chronic creatine and phosphocreatine deficiency. *J Mol Cell Cardiol* 1988;20:465–479.
40. Katz EB, Stenbit AE, Hatton K, et al. Cardiac and adipose tissue abnormalities but not diabetes in mice deficient in GLUT4 [Letter]. *Nature* 1995;377:151–155.
41. King LM, Boucher F, Opie LH. Coronary flow and glucose delivery as determinants of contracture in the ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:701–702.
42. Kudo N, Barr AJ, Barr RL, et al. High rates of fatty acid oxidation during reperfusion of ischemic hearts are associated with a decrease in malonyl-CoA levels due to an increase in 5′-AMP-activated protein kinase inhibition of acetyl-CoA carboxylase. *J Biol Chem* 1995;270:17513–17520.
43. Kuznetsov AV, Khuchua ZA, Vassilèva EV, et al. Heart mitochondrial creatine kinase revisited: the outer mitochondrial membrane is not important for coupling of phosphocreatine production to oxidative phosphorylation. *Arch Biochem Biophys* 1989;268:176–190.
44. Langer GA. The effect of pH on cellular and membrane calcium binding and contraction of myocardium. A possible role for sarcolemmal phospholipid in EC coupling. *Circ Res* 1985;57: 374–382.
45. Lawson JWR, Veech RL. Effects of pH and free Mg on the Keq of the creatine kinase reaction and other phosphate hydrolyses and phosphate transfer reactions. *J Biol Chem* 1979;254:6528–6537.
46. Lehninger AL. *Biochemistry*. New York: Worth, 1975;513.
47. Lewandowski ED, Johnston DL, Roberts R. Effects of inosine on glycolysis and contracture during myocardial ischemia. *Circ Res* 1991;68:578–587.
48. Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J, et al. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochem Biophys Acta* 1994;1213:263–276.
49. Lopaschuk GD, Stanley WC. Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation* 1997;95: 313–315.
50. Lowe JE, Jennings RB, Reimer KA. Cardiac rigor mortis in dogs. *J Mol Cell Cardiol* 1979;11: 1017–1031.
51. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at one year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57–65.
52. McCormack JG, Edgell NJ, Denton RM. Regulation of rat heart pyruvate dehydrogenase activity. *Biochem J* 1982;202:419–427.
53. Mochizuki S, Neely JR. Control of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1979;11:221–236.
54. Mullane K, Bullough D. Harnessing an endogenous cardioprotective mechanism: cellular sources and sites of action of adenosine. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1041–1054.
55. Mullane K, Engler R. Proclivity of activated neutrophils to cause postischemic cardiac dysfunction: participation in stunning? *Cardiovasc Drug Ther* 1991;5:915–924.
56. Neely JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Ann Rev Physiol* 1974;36:413–459.
57. Neubauer S, Krahe T, Schindler R, et al. ^{31}P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circulation* 1992;86:1810–1818.
58. Oldfield GS, Commerford PJ, Opie LH. Effects of preoperative glucose-insulin-potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc*

Surg 1986;91:874–878.

59. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994;343:155–158.
60. Opie LH. Metabolism of the heart in health and disease. Part I. *Am Heart J* 1968;76:685–698.
61. Opie LH. Substrate and energy metabolism of the heart. In: Sperelakis N (ed). *Physiology and Pathophysiology of the Heart.* Boston: Kluwer Academic, 1989;327–359.
62. Opie LH, Owen P. Assessment of mitochondrial free NAD^+/NADH ratios and oxaloacetate concentrations during increased mechanical work in isolated perfused rat heart during production or uptake of ketone bodies. *Biochem J* 1975;148:403–415.
63. Owen P, Dennis S, Opie LH. Glucose flux rate regulates onset of ischemic contracture in globally underperfused rat hearts. *Circ Res* 1990;66:344–354.
64. Paternostro G, Camici PG, Lammerstma AA, et al. Cardiac and skeletal muscle insulin resistance in patients with coronary heart disease. *J Clin Invest* 1996;98:2094–2099.
65. Paternostro G, Clarke K, Heath J, et al. Decreased GLUT4 mRNA content and insulin-sensitive deoxyglucose uptake show insulin resistance in the hypertensive rat heart. *Cardiovasc Res* 1995;30:205–211.
66. Pessin JE, Bell GI. Mammalian facilitative glucose transporter family: structure and molecular regulation. *Ann Rev Physiol* 1992;54:911–930.
67. Pillay TS, Xiao S, Olefsky JM. Glucose-induced phosphorylation of the insulin receptor. *J Clin Invest* 1996;97:613–620.
68. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose-fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785–789.
69. Randle PJ, Morgan HE. Regulation of glucose uptake by muscle. *Vitamins Horm* 1962;20: 199–249.
70. Roden M, Price TB, Perseghin G, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996;97:2859–2865.
71. Russell RR, Yin R, Xiaoyue H, et al. Insulin stimulates translocation of both GLUT 4 and GLUT 1 in the heart [Abstract]. *Circulation* 1996;94(suppl 1):1–308.
72. Sato T, Arita M, Kiyosue T. Differential mechanism of block of palmitoyl lysophosphatidylcholine and of palmitoylcarnitine on inward rectifier K^+ channels of guinea-pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Drug Ther* 1993;7:575–584.
73. Saupe KW, Spindler M, Ingwall JS. Altered energetics but not contractile-function in mouse hearts with deleted M-CK and mitochondrial-CK genes. *Circulation* 1996;94(suppl 1):1–308.
74. Schaefer S, Camacho A, Gober J, et al. Response of myocardial metabolites to graded regional ischaemia: ^{31}P NMR spectroscopy of porcine myocardium in vivo. *Circ Res* 1989;64:968–976.
75. Schaefer S, Grober JR, Schwartz GG, et al. In vivo phosphorus-31 spectroscopic imaging in patients with global myocardial disease. *Am J Cardiol* 1990;65:1154–1161.
76. Schaper J, Mulch J, Winkler B, Schaper W. Ultrastructural, functional, and biochemical criteria for estimation of reversibility of ischaemic injury: a study on the effects of global ischaemia on the isolated dog heart. *J Mol Cell Cardiol* 1979;11:521–541.
77. Schrader J. Adenosine. A homeostatic metabolite in cardiac energy metabolism. *Circulation* 1990;81: 389–391.
78. Schulze K, Becker BF, Schauer R, Schultheiss HP. Antibodies to ADP-ATP carrier—an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy—impair cardiac function. *Circulation* 1990;81:959–969.
79. Simonsen S, Kjekshus JK. The effect of free fatty acids on myocardial oxygen consumption during arterial pacing and catecholamine infusion in man. *Circulation* 1978;58:484–491.
80. Swan JW, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Coats AJ, Oliver MF. Relationship of insulin resistance to the severity and etiology of chronic heart failure. *Circulation* 1994;90:1–174.
81. Taegtmeyer H. Energy metabolism of the heart: from basic concepts to clinical applications. *Curr Prob Cardiol* 1994;19:59–113.
82. Taegtmeyer H. Metabolic support for the postischaemic heart. *Lancet* 1995;345:1552–1555.
83. Taniguchi J, Noma A, Irisawa H. Modification of the cardiac action potential by intracellular injection of adenosine triphosphate and related substances in guinea pig single ventricular cells. *Circ Res* 1983;53:131–139.
84. Thomassen A, Nielsen TT, Bagger JP, et al. Antiischemic and metabolic effects of glutamate during pacing in patients with stable angina pectoris secondary to either coronary artery disease or syndrome X. *Am J Cardiol* 1991;68:291–295.

85. Vyska K, Meyer W, Stremmel W, et al. Fatty acid uptake in normal human myocardium. *Circ Res* 1991;69:857–870.
86. Weiss JN, Lamp ST. Glycolysis preferentially inhibits ATP-sensitive K^+ channels in isolated guinea pig cardiac myocytes. *Science* 1987;238:67–70.
87. Weiss RG, Chacko VP, Gerstenblith G. Fatty acid regulation of glucose metabolism in the intact beating rat heart assessed by carbon-13 NMR spectroscopy: the critical role of pyruvate dehydrogenase. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:469–478.
88. Werth DK, Hathaway DR, Watanabe AM. Regulation of phosphorylase kinase in rat ventricular myocardium. Role of calmodulin. *Circ Res* 1982;51:448–456.
89. White MF, Kahn CR. The insulin signalling system. *J Biol Chem* 1994;269:1–4.
90. Young LH, Renfu Y, Russell R, et al. Low-flow ischemia leads to translocation of canine heart GLUT4 and GLUT1 glucose transporters to the sarcolemma in vivo. *Circulation* 1997;95:415–422.

第12章

心室功能

心动周期

Wiggers的图解（1915）是心脏学书籍中复制和修饰最多的插图（图12-1）。虽然是经过Wiggers设想的，但最早的一份完备的心动周期图是由Lewis于1920年完成的。在Lewis的图中，显示了心动周期的各相位（phases）和主动脉、心室、心房和静脉的压力，以及和心电图（ECG）和心音的关系。心动周期的知识非常重要，每一个学习心脏学的学生都应牢记在心。心动周期的基本事件是：(a）左室（LV）收缩、(b）LV舒张和（c）LV充盈（表12-1）。这些事件产生压力，驱动来自肺部的血液，经过主动脉，分布全身。同样地，右心室收缩，通过同样的顺序，把血液驱向肺部，从这里再到达心脏。为了简便，我们集中于心脏在左侧发生的事件，在这里压力的变化较大，而心室壁也相应地较厚。主动脉和左心室的压力高于肺动脉和右心室，左心室壁增厚是对较高压力自然适应的结果。

表12-1 心动周期

LV收缩
等容积收缩（b）
最大射血（c）
LV舒张
舒张开始，射血减少（d）
等容积舒张（e）
快速LV充盈，LV抽吸（suction）（f）
慢速LV充盈（舒张末期）（g）
心房暴发（booster）（a）

从a到g的字母系指Wiggers图解中心动周期的各相位。

心室收缩：收缩期

当钙离子到达收缩元件，开始启动肌动蛋白—肌球蛋白相互作用时，LV压力增加。在心电图上去极化波的到达，打开L-钙通道，是由R波的波峰表示的（图12-1）。LV压力很快上升，超过左心房压力（正常为10～15mmHg），大约30ms之后，出现第一心音的二尖瓣成分M_1。关于M_1和二尖瓣关闭之间的确切关系仍有争议（Laniado et al.，1973；Parisi and Milton，1973）。二尖瓣关闭，通常被认为与交换点（crossover point）一致，在此点上，LV压力开始超过左心房压力，但实际上，它的关闭是滞后

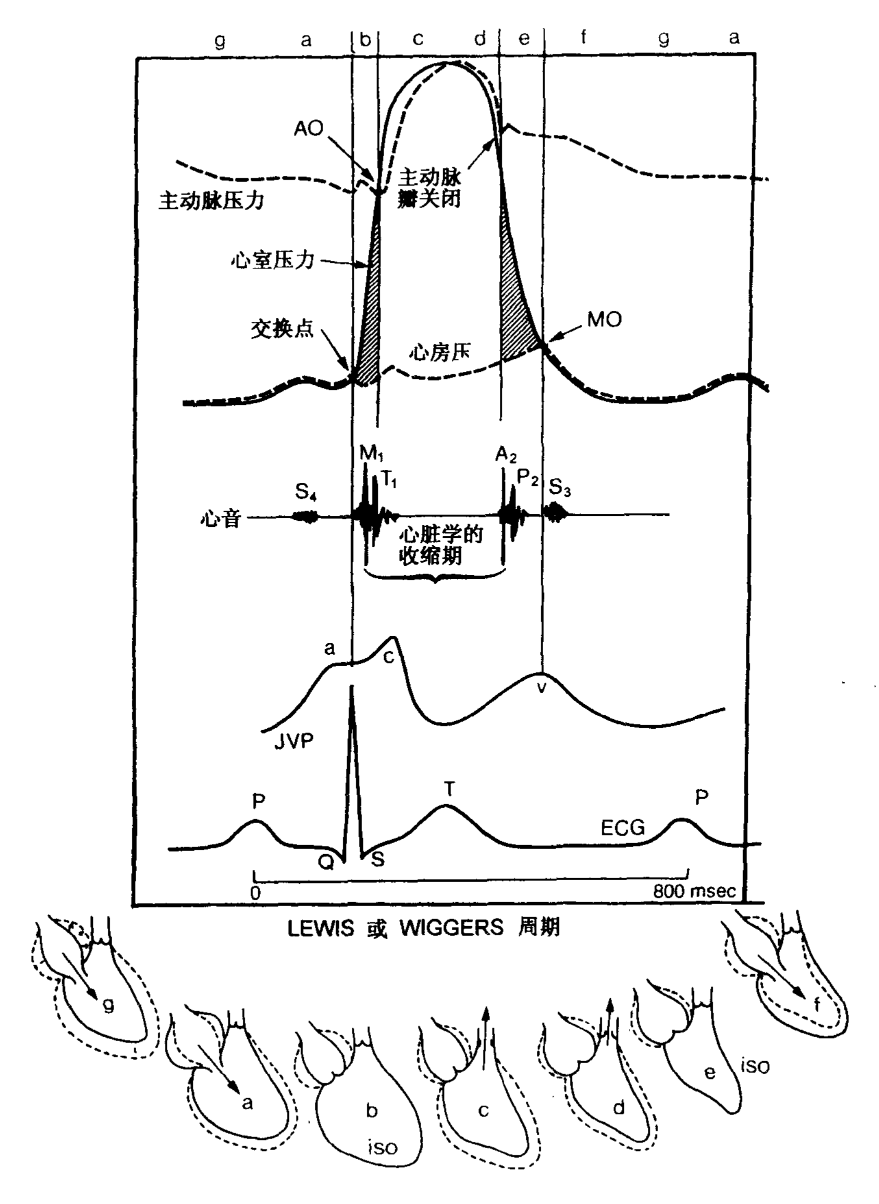


图 12-1 心动周期。心动周期图虽然是 Wiggers（1915）设想的，但此图是 Lewis 于 1920 年首先设计的。注意：二尖瓣的关闭发生于收缩期之始，心房压力和心室压力的交换点（crossover point）之后。颈静脉压（JVP）的 "a" 和 "c" 波和下图的 "a" 和 "c" 相当（心室周期形象化的相位图是根据 Shepherd and Vanhoutte，并进行了修改。The Human Cardiovascular System . New York：Raven. 1979；68.）对相位 a 到 g 的解释，见表 12-1。M_L：第一心音的二尖瓣成分，是在二尖瓣关闭时；Ti：三尖瓣关闭，这是第一心音的第二个成分；AO：主动脉瓣打开，在正常情况下听不见；A_2：主动脉瓣关闭，是第二心音的主动脉成分；P_2：第二心音的肺动脉成分，肺动脉瓣关闭；MO：二尖瓣打开，有时在二尖瓣狭窄时可以听见，为二尖瓣的开瓣锐音（opening snap）；S_3：第三心音；S_4：第四心音；a：右房收缩产生的波；c：在快速 LV 射血相位发生的颈动脉波人工假象；V：静脉回流波，在三尖瓣关闭时，引起压力之增大。周期长为 800ms，心率每分钟 75 次/min。

的，因为血流的惰性使之仍保持开放（Hirschfeld et al.，1976）。短时之后，发生第一心音的第二个成分 T_1。随着右心室压力增加，这和左室压力增加一样，只是其幅度较低，其结果是三尖瓣关闭，从而产生第一心音的第二个成分。在正常情况下，在临床上，这两个成分不能区别。

等容（积）收缩（isovolumic contraction）发生于二尖瓣关闭和主动脉打开之间。LV 的容积是固定的，因为这二个瓣都是关闭的，而且随着肌动蛋白和肌球蛋白相互作用的增加，压力也继续增加。随后在左心室压力超过了主动脉压力，主动脉瓣打开。主动脉瓣打开之后，就发生了快速射血（rapid ejection)。射血的速度取决于跨越主动脉瓣的压力梯度，也取决于主动脉和动脉树的弹性特点。尤其是主动脉可发生收缩期扩张（见图 14-10)。

全心脏的收缩模式　　在收缩时，心脏发生复杂的拧扭动作，是其心尖部摆向胸壁，基底部围绕一个比较固定的赤道中间地区（equatorial mid-zone)，朝相反方向旋转（Maier et al.，1992)。

心室舒张

LV 压力增加达到峰值以后，就开始下降。在磷酸化的磷酸蛋白受体影响下，胞质溶胶钙被吸收进入肌质网，越来越多的肌纤维进入舒张状态。其结果是，从主动脉的射血速率减低（射血减低相位，phase of reduced ejection)。虽然 LV 压力在减低，而血流是由主动脉的可扩张的能力维持的：Windkessel 效应（Belz，1995)。随后，当主动脉中压力超过降低中的 LV 压力时，主动脉瓣关闭。第二心音的第一成分 A_2，是由主动脉瓣关闭引起的，而第二个成分 P_2，是 RV 中压力降低到肺动脉压力以下时，肺动脉瓣关闭引起的。和 S_1 不同，S_2 的两个成分在临床上是可以分辨的（这里的 S_1 和 S_2 是指第一和第二心音，S = sound。—译者注)。随后心室舒张，而不改变其容积（等容舒张，isovolumic relaxation)，因为主动脉瓣和二尖瓣都是关闭的，容积是被封闭的。以后，当 LV 压力降低到左心房压力之下时，二尖瓣打开。心动周期的充盈相位开始（图 12-1)。二尖瓣打开，正常时是无声的，在二尖瓣狭窄时，可以听到开瓣锐声（opening snap)。

心室充盈

随着 LV 压力降到左心房压力以下，在二尖瓣打开之后，就开始快速或早期充盈相位（phase of rapid or early filling)，这是指大部分心室充盈。心室积极的舒张期松弛（心室抽吸作用，ventricular suction）也对早期充盈起作用，尤其是在运动锻炼时。在运动锻炼或窦性心动过速时，快速充盈可引起生理性第三心音（physiologic third heart sound）（S_3)。当心房和心室压力相等时，LV 充盈暂时停止，叫做舒张期时相（phase of diastasis)，这意味着分离现象（separation)。心房收缩（atrial systole)，或左心房爆发（left atrial booster）增加从心房到心室的压力梯度，以恢复充盈。当 LV 不能正常舒张时，例如在 LV 肥大时，则心房收缩的增加，可促使晚期充盈（Ohno et al.，1994)。在有病的心脏，伴随心房收缩，可有第四心音（表 12-2)。和 S_3 不同，在生理条件下，

S_4 是听不见的。

表 12-2 心音的来源

心音	来源
1. 二尖瓣成分（M_1）	二尖瓣关闭
三尖瓣成分（T_1）	三尖瓣关闭
2. 主动脉瓣成分（A_2）	主动脉瓣关闭
肺动脉瓣成分（P_2）	肺动脉瓣关闭
3. 生理性	快速 LV 充盈
病理性	心室壁震动
4. 病理性	增强的主动脉收缩

收缩和舒张期的定义

收缩期（systole）是收缩相位（contraction phase），舒张期（diastole）是舒张相位（relaxation phase）。Systole 的希腊字意为收缩（contraction），diastole 来源于两个希腊字，送出（send）和离去（apart）。对于生理学家，收缩期是指 LV 压力超过心房压力，开始等容收缩时（图 12-1）。生理上的舒张期是起始于 LV 压力开始下降的时候（表 12-3）。对于心脏学家，收缩期的分界线是心音，从第一心音（M_1）开始，持续到主动脉瓣关闭（A_2）。心动周期的其他部分是心脏学家所说的舒张期。二尖瓣关闭（M_1）实际上发生于生理性收缩期开始后约 20 毫秒，生理性收缩期的开始是在压力的交换点上。所以心脏学家的收缩期的开始和结束都晚于生理学收缩期。舒张前期（protodiastolic）(舒张早期 early diastole)，对生理学家讲来，是指舒张相位的早一部分，时间是主动脉血流开始下降，直到二尖瓣关闭。对于心脏学家来讲，舒张前期是快速充盈的早期相位，这时可以听见第三心音（S_3）。这个心音可能反映快速充盈时，心室壁的振动。病理性 S_3（舒张前期奔马音，protodiastolic gallop）是由于 LV 舒张期压增加所引起的，例如心力衰竭，或心壁硬度增加，和生理性 S_3（正常 LV，在运动锻炼、妊娠或青年时充盈速率的增加）有区别。

表 12-3 生理学和心脏学的收缩期与舒张期

生理学收缩期	心脏学收缩期
1. 等容积收缩	1. 从 M_1 到 A_2
2. 最大射血	2. 只是等容积收缩的一部分*（包括最大和减低的射血相位）
心理学舒张期	**心脏学舒张期**
1. 减低的射血	1. A_2 到 M_1 间隔（包括充盈相位）
2. 等容积弛缓	
3. 充盈期	

注意：在 LV 收缩开始之后，M_1 的发生有一定的延缓。

前负载和后负载

为了理解静脉回流的增加，例如在运动锻炼时，是如何能够促进心室功能的，可以提出一个简单的回路图解（图 12-2）。前负载（preload）是收缩开始以前的负载，是由静脉回流充盈心房，并在舒张期排空进入心室时造成的。在收缩期，左心室要逆着后负载（afterload）（心室开始收缩以后的负载）进行收缩。当前负载增加时（图 12-3），左心室扩张，搏出量增加。因为心率也增加（关于其机制，见第十五章），故心输出量也增加。同样的机制，至少可以部分地解释，运动锻炼或容积扩大（静脉液体灌流）时，心输出量的增加。

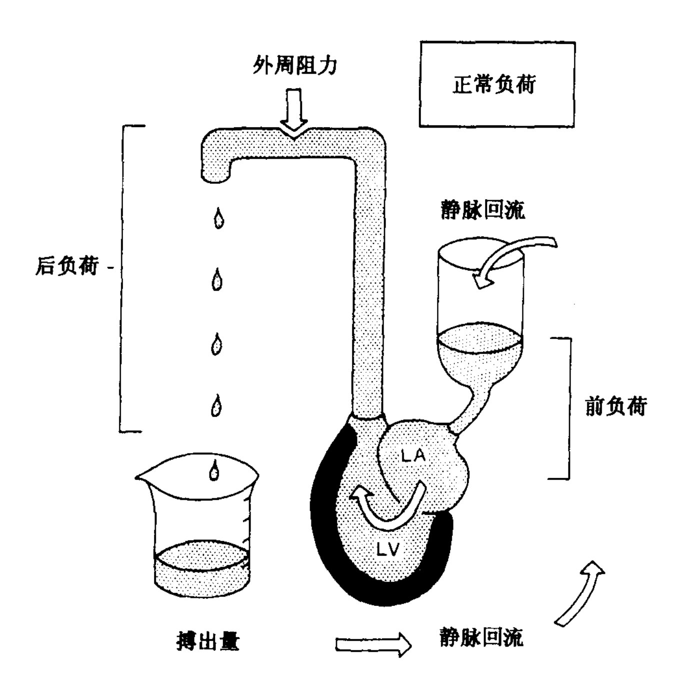


图 12-2　简化的循环模型。在正常负荷情况下，静脉回流形成前负荷，而后负荷是由外周（全身）血管阻力调节的。
LA，左心房；LV，左心室。

心脏的 Starling 定律

Starling 定律可以用许多方式表述，其中一个表述为，收缩的能量，是肌纤维长度的函数。"在生理限度之内，心脏的容积越大，其收缩的能量和每一次收缩的化学变化的量也越大"（Starling，1918）（图 12-4）。

换言之，增加的静脉压，在收缩期之末，对纤维发生更大的牵张，收缩期的心肌收缩就更为有力，同时也使搏出量增加。为了获得终末舒张期纤维长度和心搏出量，Starling 测量了心脏容积和心搏出量和心输出量。由于心脏容积不易决定，甚至利用现

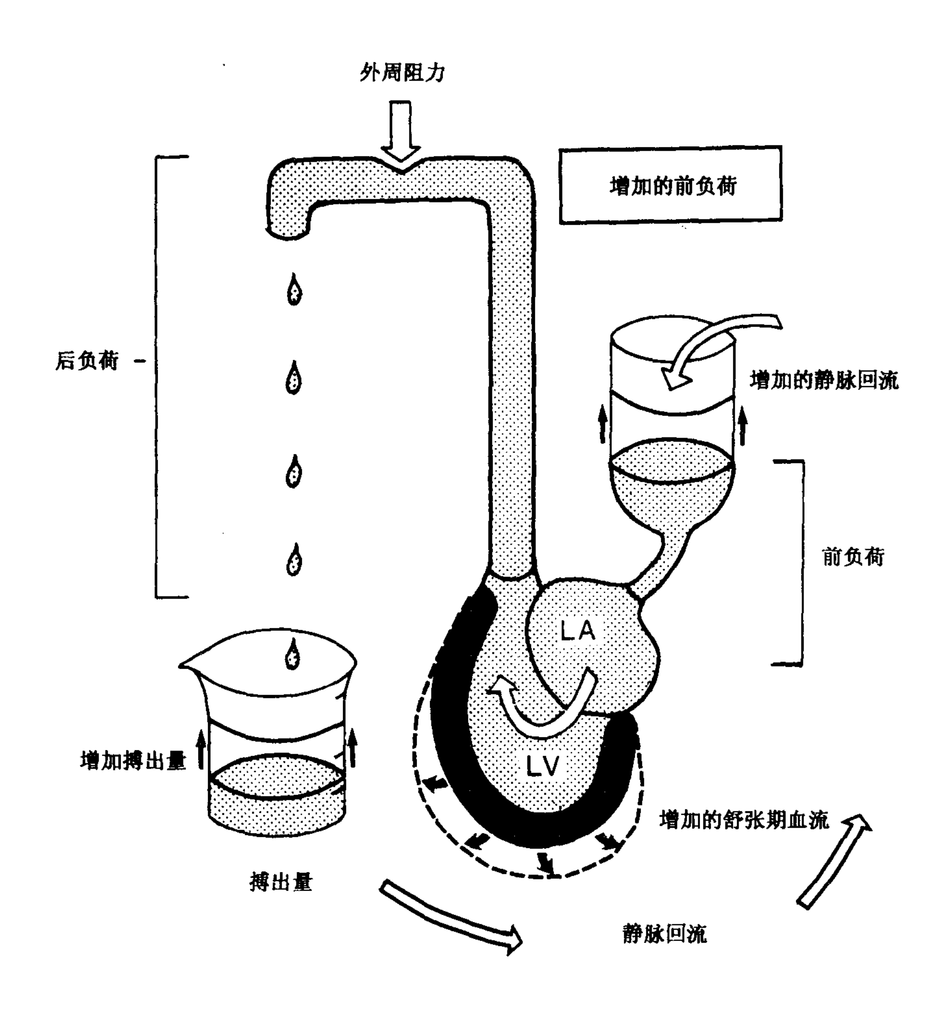
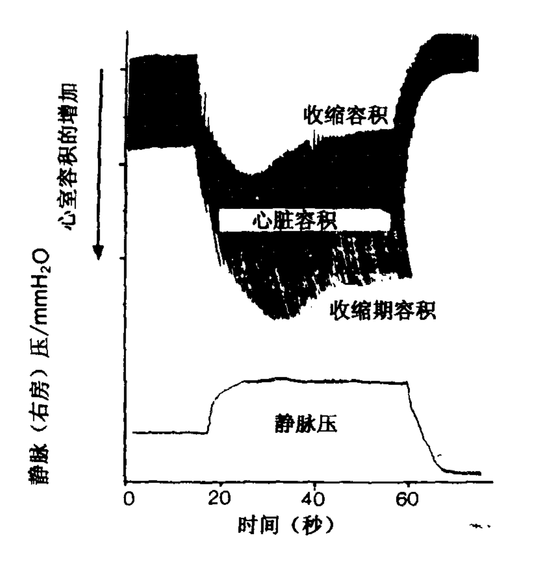


图 12-3 前负荷增加的效应。图示前负荷增加对搏出量和心输出量的影响。注意对 LV 容积的影响。关于 Starling 的实际观察，见图 12-4。

代超声波心动描记（echocardiography，echo）技术也是一样，所以 LV 舒张期充盈压(filling pressure)（左房压力和 LV 舒张期压力之差）就常被作为心脏容积的代表。随着充盈压力的增加，对心肌的前负载和心室工作也增加（图 12-5）。一种损伤性（invasive）操作技术，利用 Swan-Ganz 导管，可以测量 LV 充盈压力，也可测量心输出量，后者是利用导管顶端的温度敏感性装置在肺毛细血管床测量的。而且，LV 压力和其容积并非线性相关，因为心肌不能无限地继续牵张。从而，随着 LV 终末舒张压的增加，心搏出量随后可达一个平台值。

虽然 LV 容积可以利用两维的超声波心动描记术进行测量，但其数值取决于一些简化的假定，例如假定 LV 形状是球形的，还要忽略不计左室复杂的解剖学的混杂的影响(Schiller and Foster，1996)。此外，轻便的核背心（portable nuclear vest），在人类中可显示心容积和收缩能力之间的 Starling 关系（Legault et al.，1995)。



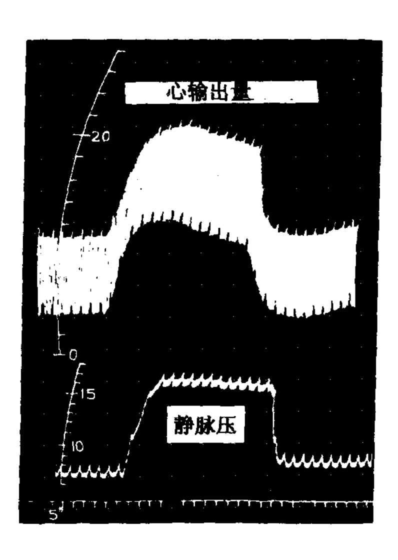


图 12-4　心脏的 Starling 定律。本图显示此定律应用于前负荷（静脉充盈压）。随着前负荷增加（两图的下侧），心容积增加（左上），心输出量也增加（右上）。根据目前的见证，SV 和 HR 都增加。Starling 的解释是："心脏的输出量是其充盈的函数；收缩的能量取决于心腔舒张的状态"。VP：右心房的静脉压（左图采用 Patterson et al . J . physiol 19742 ; 48 : 465 。右图采用 Halliburton and McDowall. Handbook of Physiology and Biochemistry . London: John Murray, 1942)。

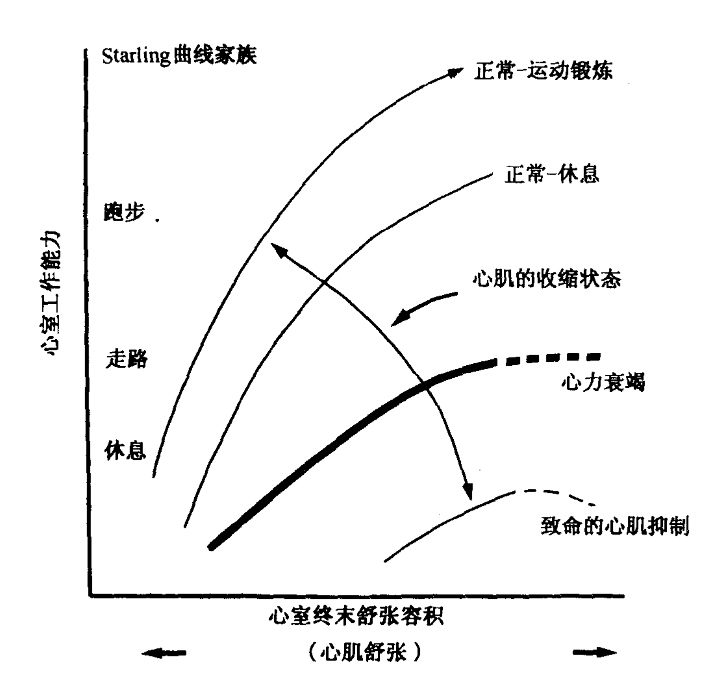


图 12-5　Starling 曲线家族。根据 Starling 定律，心肌纤维牵张增加，可增加心室终末舒张容积，引起较大的心室工作能力。经允许，根据 Braunwald et al .（1968）修改。心力衰竭的这条曲线是根据 Holubarsch et al（1996）的图 1 和 2。

力量-长度关系和 Starling 定律

在过去，“最适肌节长度”是和 Starling 定律联系的。按照推测，心室的牵张能够引起肌动蛋白和肌球蛋白的最适重叠，增加收缩的力量。然而重叠的学说对骨骼肌是对的，在心肌则是一种不同的情况（图 12-6）。Fuchs 曾经指出，在骨骼肌，每一条肌动蛋白纤维从 Z 盘两侧伸出大约 1μm，所以当肌节长度少于各条肌动蛋白纤维长度的总和时，即<2.2μm 时，收缩力将会下降。然而，在心肌，甚至在 80% 的最适长度时，力量的产生只是最大力量的 10%，或更低（图 12-6）。所以，心肌肌节必定在靠近它们的最大长度（L_{MAX}）的上限，进行工作，最大长度为 2.2μm（Rodriguez et al.， 1992）。肌节长度的变化从 L_{MAX}的 80% 变为 L_{MAX}本身，能够影响生理性 LV 容积的变化（图 12-7）。

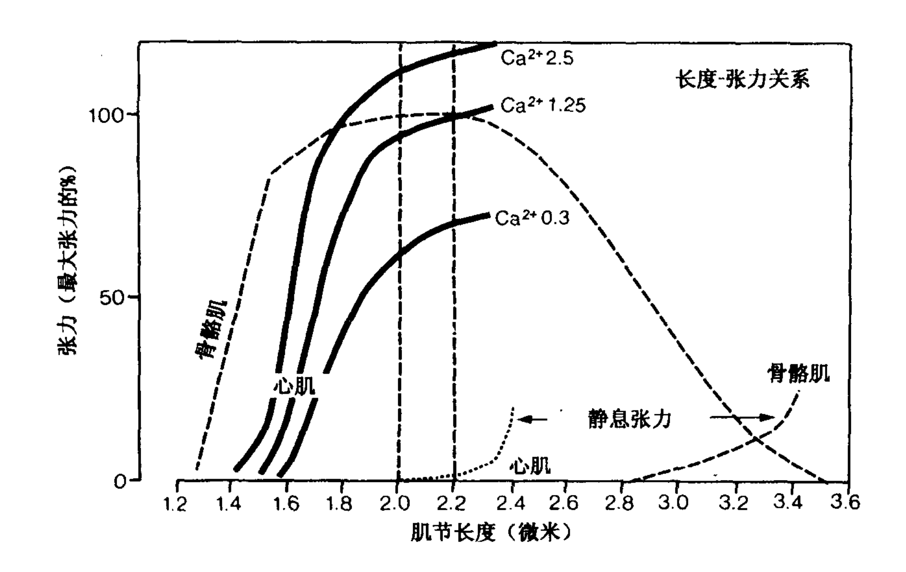


图 12-6 肌节长度对张力（tension）的影响。本图显示肌节长度和张力的相互关系，在心肌和骨骼肌中的比较。注意：(1)钙离子浓度增加的影响，和(2)在最大肌节长度时，张力无任何下降，所以这里对 Starling 曲线的下行臂无根据。最近利用精密的激光折射技术证明，以前用不完整的乳头肌标本，根据表观的肌节长度-张力关系（apparent sarcomere length-tension）所得的曲线，是不正确的。关于衰变的人类心脏的资料，见 Holubarschet al（1996）。

对于心肌长度-张力（曲线）的这种陡峭的相互关系（图 12-8），人们同意的解释是长度依赖激活作用（length dependent activation）（见第 8 章）。对于这个观点的直接证据是，在肌节长度延伸时，钙瞬变（calcium transient）并不增加（Backx and ter Keurs，1993）。与之相反，当力量的增加是由真正的促收缩性刺激的介入，例如 β-肾上腺素能性刺激，所引起的时候，钙瞬变也会增加。

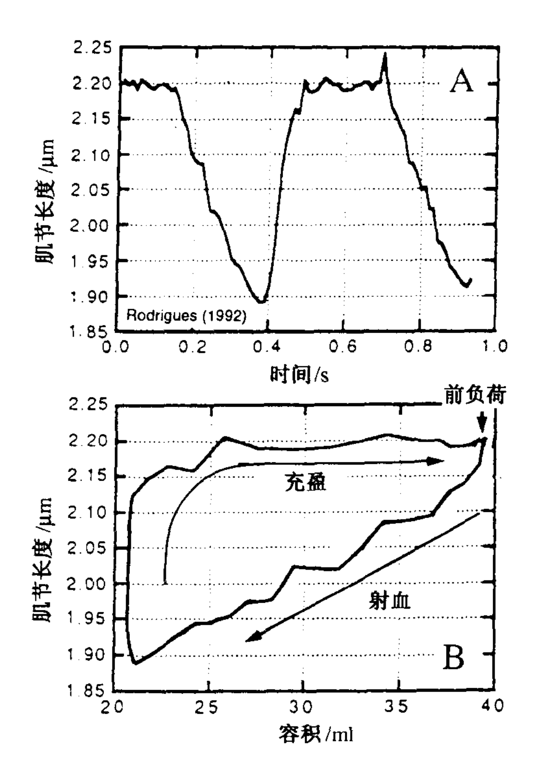


图 12-7 肌节长度的变化。在完整的犬心脏，典型的心脏收缩-舒张周期。上图显示，在舒张期，肌节长度为 2.2μm，在收缩期缩短为 1.9μm。右下图显示肌节长度和 LV 容积的关系。从右上开始，前负荷是最大肌节长度，恰在收缩之前。随后射血减少 LV 容积，在本例中，大概为一半。肌节长度从 2.2 缩短到 1.9μm，随后在快速充盈相位（见图 12-22），肌节长度从 1.9 增加到 2.15μm，以后立即出现恒定肌节长度相位舒张末期（diastasis）。根据 Rodriguez et al.，(1992) 修改。

Frank 和等容积收缩

Starling 强调的是，通过增加心脏容积，增加肌纤维起始长度的作用，而正是他的德国先驱者 Franks 于 1895 年建立了另一个重要的原则。把离体心脏进行充盈，使它们的容积递增，再用设计新颖的灌流系统对每一容积心脏在心动周期进行固定，这时，呈等容积（isovolumically，希腊文：*iso*，相等）收缩的心脏可以产生压力增加和压力减少的追踪线（图 12-9）。起始容积越大，压力增加速率也快，压力的峰值达到的越大，舒张速率也越快。从而，Frank 得以证明，越来越增加的舒张期容积，刺激心室更快和更有力地收缩，这是一种正性促收缩能效应（inotropic effect）（希腊文：*ino*，纤维；*tropus*，运动）。从而，Frank 之观察解释了 Starling 定律中，心脏的收缩行为。Frank 和 Starling 的发现是彼此互补的，所以又常名之曰 Frank-Starling 定律。有趣的是，这个定

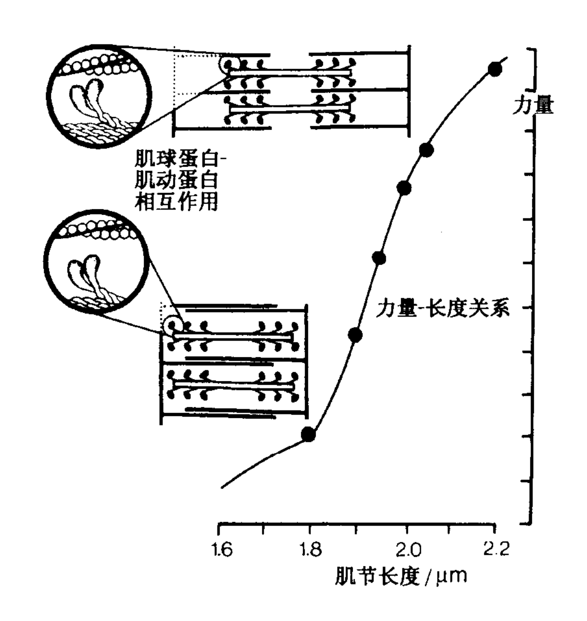


图 12-8　力量长度关系。本图显示心肌肌节的力量长度关系。这一部分是用肌钙蛋白 C 对占优势的钙水平发生致敏来解释的，另一部分是用肌球蛋白头部对肌动蛋白更为靠近来解释的。关于力量-长度的资料，见图 8-8，参考 Fuchs（1995）。

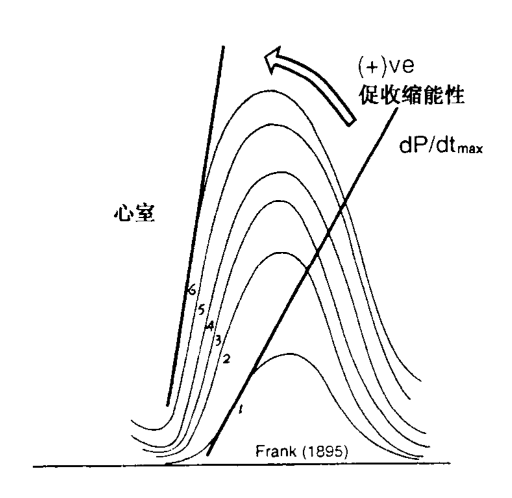


图 12-9　等长（等容积）曲线的 Frank 家族。每一条曲线代表每一次由增加左房充盈压造成的更大的左室起始充盈压（Frank，1895）。以后瓣关闭，造成等容积状态。曲线 6 缩短的速度最大，反映更大的收缩能力。起始纤维长度影响收缩能力的这种关系，最近被重新发现。收缩能力的一个指标是，室内压力改变的最大速率（max dp/dt），这是可以得到的，用两条切线加在 Frank 原始图像的曲线上。第 6 线上的切线的斜坡最陡，指明收缩速率最大，或最大的收缩能力。与之相反的第1条曲线上、其切线上升最慢，说明较低的收缩状态。

律的细胞学机制尚未完全明白（见第 8 章）；牵张作用可能通过减少纤维之间的侧边距离而发挥作用。

后负载的测量

Starling 及其同事提出了后负载如何能够影响离体肌肉的简单的图像："收缩所能达到的程度，取决于……它必须克服的重量"和"在其中产生的张力"（Starling，1918）。

有假说认为，后负载的增加可刺激肌纤维膜的牵张受体，使胞质溶胶中钙水平增加。一般讲来，在临床实践中，若无明显的主动脉瓣狭窄，则可以把动脉血压作为后负载的重要测量。后负载增加的本身会使室内压增高，以打开主动脉瓣，并且在射血位相心肌收缩时，得以对抗后负载的力量（图 12-10）。这些心室内压的增加，可以翻译为室壁应力（wall stress）的增加，在测量时，可以用全部收缩的平均值来表示，或用收缩时某一给定相位的数值表示。后负载的第二个重要成分在于主动脉顺应性（aortic compliance，或主动脉应变性）：在收缩期主动脉能够"屈服"（yield）的程度。主动脉

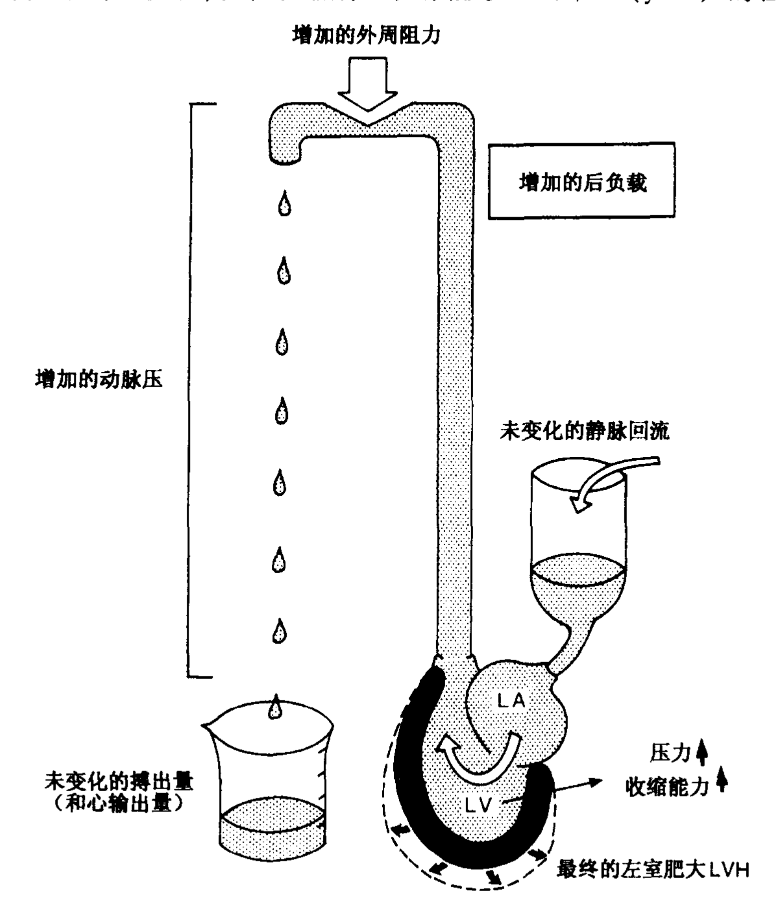


图 12-10　增加后负载的效应。通过增加外周血管阻力和动脉血压，可增加后负载。LV 压力被促进，这是因为收缩能力增加了。最终，慢性增加的 LV 压力，引起 LV 肥大。

阻抗（aortic impedance）是后负载的指标，这是指在当前情况下主动脉压除以主动脉血流。所以，在收缩周期的每一个相位，后负载都是变化的。减低主动脉血流的因素，例如高动脉压或主动脉瓣变窄（主动脉狭窄，aortic stenosis），都会增加阻抗，从而使后负载增加（见图 12-10）。

前负载与后负载

前文讨论的问题是假定前负载与后负载是两个单独而不相联系的独立事件。然而，假如 LV 终末舒张压增高，例如在运动锻炼时，根据定义前负载也会增加。当左室开始收缩时，LV 壁的张力将会增高，因为增加的压力引起了左室更大的膨胀。在收缩时，负载也将增加，后负载也将增加。另一个例子是心力衰竭，此时收缩性减弱。代偿办法之一是增加外周（全身）血管阻力，这主要由交感性兴奋引起的。在心力衰竭情况下，功能不全的心肌不能应付后负载的增加，心肌衰竭的程度会变得更为严重，每一次收缩射血的相对血量减少，有更多的血在左室滞留，同时前负载增加。目的在于减少后负载的治疗（动脉血管扩张疗法）将改善心肌的工作状况，使左室更好地排空，并减低终末舒张期容积和前负载。这又再一次说明，很难把前负载与后负载分离开来。而且，着重指出以下观点是有用的，一般说来，前负载所涉及的是在舒张末期，心肌纤维被牵张的程度，而后负载所涉及的是这些纤维在收缩期所产生的室壁应力。

心率和力量-频率关系

心率是敏锐调节收缩状态的三个基本机制之一，其他两个机制是 Frank-Starling 定律和交感及副交感神经系统的自主性调节（Holubarsch et al.，1996）。心率也是心肌氧需求量的两个决定因素之一，另一个因素是心肌壁的应力（myocardial wall stress）。如所预期的一样，心率的增加，可增加心肌对氧的需要，这时搏出量是被心脏外部功（external work）的增加所固定的。出乎意料的是，心率的增加，也可以增加氧需求量，这是通过进行性地促进心室收缩引起的（图 12-11）。这个现象名叫 Bowditch 楼梯效应（Bowditch staircase effect）或阶梯效应（treppe effect，treppe，德文意为阶梯），这是正性促收缩能效应的激活，或是指力量-频率关系。反之，减低的心率具有负性的阶梯效应。为了解释快速刺激时的阶梯效应，有一种意见认为，有更多的钠和钙进入心肌细胞，其量要比钠泵所能处理的多很多。钠的超负载，导致通过钠-钙交换器，使胞质溶胶钙增加，和收缩力的增加。

刺激的速率太快，引起收缩力的减低（Mulieri et al.，1993）。在全心脏，高心率减少心室充盈时间，从而反抗力量-频率效应。另外一方面，充盈间隔越长，心室充盈越佳，随后根据 Frank-Starling 定律的收缩也强。换言之，前负载的改变在某种程度上可纠正阶梯效应。

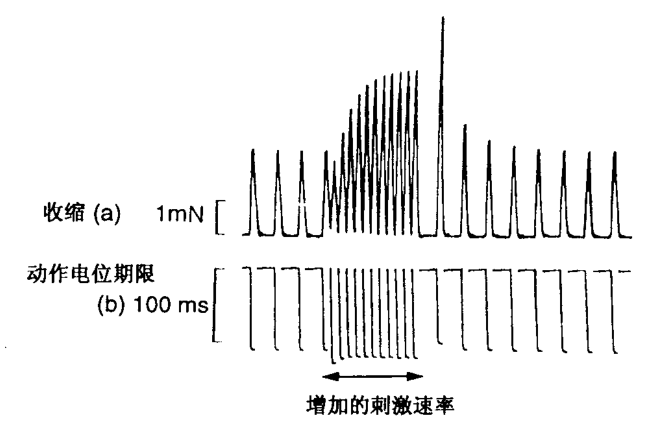


图 12-11　Bowditch 现象或阶梯现象。此时，更快的刺激速率（下图）增加收缩力（上图）。刺激速度是用模拟分析器的动作电位期限 (ms，毫秒）表示的。乳头肌收缩产生的张力在上图用毫牛顿 (milliNewton，mN）表示。在快速刺激停止时，收缩力逐渐衰退。有假说认为，在刺激增加时收缩增加的解释是，在每一次去极化时，Ca^{2+}的反复进入，从而引起胞质溶胶钙积蓄（根据 Noble MIM. Excitation-contraction coupling. In：Drake-Holland AJ，Noble MIM (eds). Cardiac Metabolism. Chichester，England：John Wiley，1983；49－71）。

人类的力量-频率关系

在衰退的人类心脏，对于刺激频率的增加，有非常不同的反应（图 12-12）。在固

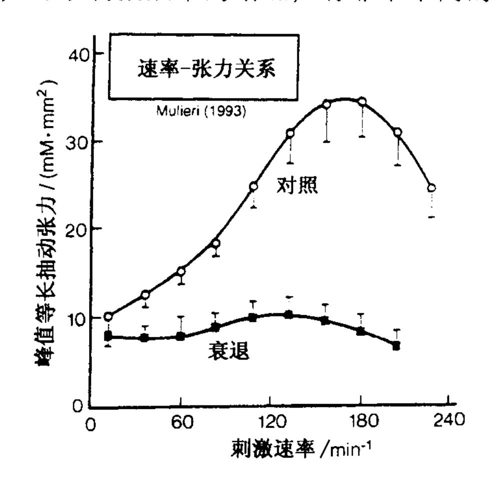


图 12-12　心率-张力关系。用平均稳恒态等长肌肉张力相对于刺激频率作图。每一个点代表八个非衰退对照标本（NF）和八个衰退的二尖瓣回流标本（MR）的平均 ± SEM。温度：37℃。资料来自 Mulieri et al，(1993)。经作者和美国心脏学会允许。

定的肌肉长度（等长收缩，isometric contraction)，收缩力的峰值大约发生于 150～180 次刺激/分（Mulieri et al.，1993)，这相当于人类的阶梯现象。在二尖瓣狭窄并发心房纤维性颤动的病人，易变的充盈间期，影响其收缩，充盈间期越长，舒张期牵张越大，引起更强的收缩（Schneider et al.，1983)。与之相反，在严重二尖瓣回流的病人，对于刺激频率的增加，很难看到有任何反应。

在原位的人类心脏，起搏率可以加速到 150 次/min。然而，高心率会引起 AV 阻滞。但是，在运动锻炼时，可以耐受高达 170 次/min 的心搏率，这大概是由于伴随的肾上腺素能刺激，促进了通过 AV 结的传导率。目前正在试验的一个观念认为，持续不断的或慢性的心动过速可引起心力衰竭，或对心力衰竭之发生有关系。

心肌收缩能力或收缩能状态

虽然很难确切地确定，心肌收缩能力（contractility）的增加，引起更快速度的收缩，当影响心肌氧摄入的其他因素，如心搏率、前负载和后负载保持恒定时，快速收缩可达到更大的张力或压力峰值。心肌收缩能力的另外一个名称为收缩能状态（inotropic state，或变力作用)。心肌收缩能力是心肌氧摄入的一个重要调节因素。增加心肌收缩能力的因素包括肾上腺素能刺激，毛地黄和其他促收缩能性药物。在分子水平上，一个增加的收缩能状态，是一种在钙离子和收缩性蛋白之间增加了的负荷不依赖性相互作用(load-independent interaction)。这种相互作用的发生，可由于钙瞬变的增加，或是由于收缩性蛋白质对某一给定水平的胞质溶胶钙水平发生致敏作用所引起的。这正像在某些药在发挥作用时是一样的，这是指通过这个机制起作用的药物。在一般的促收缩能作用时，随着内部钙在生理限度内的增加，肌球蛋白 ATPase 活性也增加，同时产生最大张力。

关于心肌收缩能力的概念问题 *

关于心肌收缩能力的概念，至少存在着两个严重的缺点，包括：(1) 缺乏任何潜在的指标，可在原位进行测量，并不致受到批评，尤其是缺少任何可接受的非损伤性指标(noninvasive index)；(2) 不可能把心肌收缩能力的变化的细胞学基础和负荷或心率等的细胞机制分开。从而，心率的增加，通过钠泵滞后机制（sodium pump lag mechanism)，引起胞质溶胶钙增加，这被认为，可以解释阶梯现象。前负载的增加包括纤维牵张的增加，这又可以引起长度性激活（length activation)，这可以用收缩性蛋白质对当前的胞质溶胶钙浓度发生了致敏来解释。后负载的增加，可通过牵张敏感通道，增加胞质溶胶钙。所以，在细胞学基础上，在心肌收缩能力与负荷和心率效应之间，有一个清楚的重叠关系，而心肌收缩能力是独立于负荷与心律而存在的。由于现在对它们的细胞学机制已经阐明，所以传统上把收缩能状态和负荷/心率效应分开作为心肌工作能力

---

* 本节经允许，来自 Opie LH 著“心肌收缩和舒张的机制”，Braunwald E（ed). Heart Disease，第 5 版，费城，Saunders，1997；360-393。

(cardiac muscle performance) 的两个独立的调节因素的观点，现在就不再这么简单了。不过，在临床方面，把原发性负荷或心率增加的效应和原发性心肌收缩能力增加的效应区分开来仍然是重要的。当希望对阻性心力衰竭显示的多种异常进行分析时，这种区分就特别恰当。在心力衰竭时，心肌收缩能力的减退，可间接或直接引起后负荷、前负荷和心率的增加，所有这些因素，又容易引起心肌工作能力进一步减退。所以，心肌收缩能力的减退最终会是自我加重的。由于肌肉长度可影响心肌收缩能力，所以传统上把长度和收缩能状态区分为两个独立的心肌工作能力的调节因素，若考虑到其最终结果，这种区分就不再是正确的了。但是在临床方面，把原发性负荷的增加和收缩能力的原性变化区分开来，仍然是有用的。从而，β-肾上腺素能刺激具有一个钙依赖性的正性收缩能效应，它是独立于负荷条件的，这个观点仍然是正确的（图 12-13）。

力量-速度关系和在肌肉模型中理想的心肌收缩能力

若是关于心肌收缩能力的概念真正和心脏负荷及心率没有关系，则无负荷的心肌受到固定心率刺激时，在胞质溶胶钙瞬变的任何给定范围内，都应当有一个心脏收缩能力的最大值。肌肉收缩的这个数值名 V_{MAX}，它的定义是，当离体的肌肉完全无负荷时的最大的收缩速度（maximal velocity of contraction）（图 12-13）。β-肾上腺素刺激增加 V_{MAX}，在衰竭的心脏则可见相反的变化。V_{MAX}又可名为 V_0（零负荷时的最大速度）。问题在于，V_{MAX}这个比较简单的概念，无法进行直接测量，但它是无负荷肌肉产生力量的峰值速率的外推值，峰值速度是从速度轴的截距得到的。在另外的极端情况下，完全没有肌肉缩短（零缩短），所有的能量都用于产生压力（P_0）或力（F_0）。这种情况是等长缩短（isometric shortening）（希腊字：*iso*，相同；*metric*，长度）的一个例子。因为速度的峰值是在零负荷时获得的，这时无外部力量的产生，所以这种关系通常名为“力量-速度关系（force-velocity relationship）”。

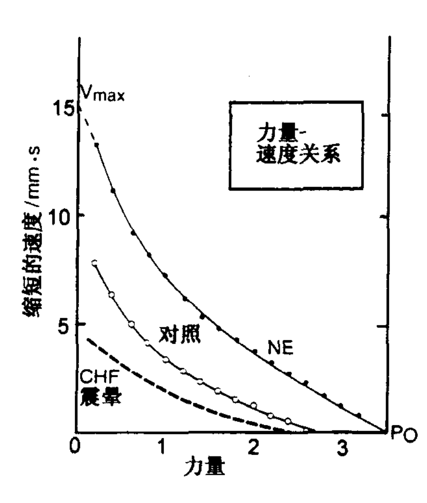


图 12-13　力量-速度关系曲线。加入去甲肾上腺素（NE）对猫乳头肌力量-速度关系的影响。NE 可诱导增加在任何负荷下缩短的速度、增加最大力量和增加等长收缩（P_0），还可增加零负荷缩短的最大速度（maximum velocity of zero-load shortening）（V_{max}）。连续线表示来自充血性心力衰竭（congestive heart failure）（CHF）的假设的数据。（根据 Braunwald E. et al 的资料进行了修饰：Heart Disease：A Textbook of Cardiovascular Medicine．4 th ed．Philadelphia：Saunders，1992；351-392）。关于**震晕**（stunning）的原始材料，见 McDonald et al（1995）。

关于 V_{MAX}的概念是许多年来争论的问题，主要是在取得真正无负荷状态方面，有技术上的困难。Braunwald et al 利用猫乳头肌测定的双曲线力量速度曲线（hyperbolic force velocity curve），其 V_{MAX}相对地独立于起始肌肉长度，但由于加入去甲肾上腺素而增加（图 12-13）。

另一个用于检测力量-速度关系的方法，是利用单一心肌细胞，这是用酶消化大鼠心肌分离出来的，以后用葡萄球菌毒素使之浸透。同样地，力量-

速度关系是双曲线，这说明，存在着细胞内被动弹性要素（passive elastic elements），对离体肌细胞的负荷起作用（Schweitzer and Moss，1993）。事实上，离体的肌细胞比起乳头肌来，其力量-速度关系，在性质上更具有双曲线性和增加的曲线性，这说明，细胞内被动力量，例如肌联蛋白（titin）所产生的力量，在分离的肌细胞中，比预期的力量要大得多。在完整的心脏，非收缩性成分对于整体的机械性能所起的作用相对较少，至少在生理条件下是这样的（Campbell et al.，1994）。

β-肾上腺素能效应对力量-速度关系的作用机制

乳头肌的资料显示，去甲肾上腺素可以增加 V_{MAX}，这可以解释为β-肾上腺素能刺激增强钙离子的进入，或是对收缩性蛋白质的直接作用，或者这两方面都起作用（见图7-16）。在离体心室肌细胞标本中，异丙基肾上腺素（β-刺激剂）或蛋白激酶 A（细胞内信使）可增加 V_{MAX}约 40%，同时伴有肌钙蛋白-I 和 C 的磷酸化（Strang et al.，1994）。有假说认为，这样的磷酸化作用，可增加横桥周期的速率（Schweitzer and Moss，1993）。

通过增加 cAMP 水平，并具有图 7-16 所示的同样信号链的，用于治疗的药物，包括β-肾上腺素能刺激剂 dobutamine 和磷酸二酯酶抑制剂 milrinone。

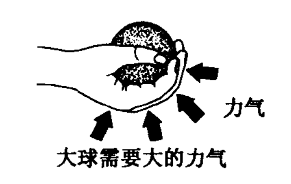
等长收缩和等容收缩

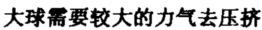
尽管在乳头肌和离体肌细胞数据之间，关于力量-速度关系的型式有其相似性，但是应该考虑到，这里可能涉及到一些不同型式的肌肉收缩。例如，P_0 的数据是来自等长收缩条件下的（长度未发生变化）。当肌肉对抗一个稳定的负荷而变短时，这种状态名为等张性的（isotonic）（希腊文，*iso*：相同；*tonic*：收缩力）。然而，对 V_{MAX}的测量应当在完全无负荷状态下进行，无论在乳头肌，或是经过浸透的肌细胞（Schlant and Sonnenblick，1994）。所以，力量-速度曲线可能是一种联合的结果，开始时是等长状态，随之为等张性收缩，最后为突然完全无负荷，以测量 V_{MAX}。虽然，在等容收缩时，等长状态在全心脏的出现是一种近似估算，然而，等张状态都不能出现，因为在射血期，负荷在不停地变化，而且完全无负荷是不可能的。所以，力量-速度关系在体内的应用是有限的。

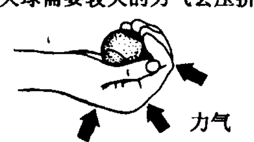
心壁应力

当心肌收缩，压挤血液从心室到达循环时，肌原纤维彼此之间进行滑动，可使心壁应力（wall stress）或心壁张力（wall tension）增加。这里有一个类比，这就是人们用手掌攥紧一个球的动作（图 12-14）。一个小的橡皮球可以很容易地被压挤，但较大的橡皮球（网球的大小）则不易攥紧，两个大橡皮球（或一个真正大球）能被压紧，但难度更大。随着手中物体大小的增大，压挤它们所需的力量也增大。从直观上讲来虽然球体直径的增大，手上的应力也增大，然而，何谓心壁应力？









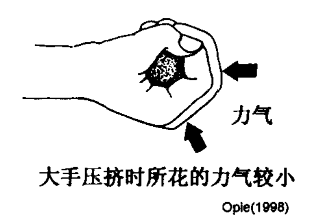


图 12-14 心壁应力的模型。在手中挤压一个球体所需的力与心室壁应力的产生有些类似。心室血容量增加时，室壁张力增加，并需要更大的力量进行收缩。当心脏肥大时，室壁张力下降，心室中较大容积的血液能够较容易地被射出，这和比较大的手掌压挤大球，比小手掌花的气力（effort）较小的道理是一样的。

现在最好先对力量、张力和心壁应力进行简要的介绍。力量（force）这个名词常用于肌肉力学（muscle mechanics）的研究，严格讲来：

$$力 = 质量 \times 加速度$$

从而，把负荷悬挂到肌肉的一端，当肌肉收缩时，肌肉会对该负荷的质量加力。在许多场合，不可能如此严格地给力下定义，但一般说来，力具有以下的性质。第一，力总是由一个物体（例如肌肉）施加于另一物体（例如一个负荷）。第二，力具有方向和大小的特征，因此，力是向量，而合力的作用可根据向量的原理确定。第三，每一个物体都发出力作用于另一个物体，因此，力和反作用力大小相等，方向相反（牛顿第三定律）。

张力（tension）　是指当两个力作用到一个物体时，这两个力趋向于把该物体拉开，这时存在着张力。一根弹簧受力牵拉，产生张力，施加的力再加大，弹簧被拉直，张力也增加。

应力（stress）　是当张力作用于一横截面积时产生的力，应力的单位是每单位面积的力。根据 Laplace 定律（图 12-15）：

$$应力 = 压力 \times 半径/2 \times 壁厚$$

由于肥大引起心壁厚度增加可以平衡增加的压力，在代偿性肥大时，壁应力是不变的（见第 16 章）。在阻性心力衰竭时，心脏扩张，以增加其半径因素，从而增加壁应力。而且，由于射血是不充分的，半径在整个的收缩周期中太大了，终末舒张期和终末收缩期张力都会更高。

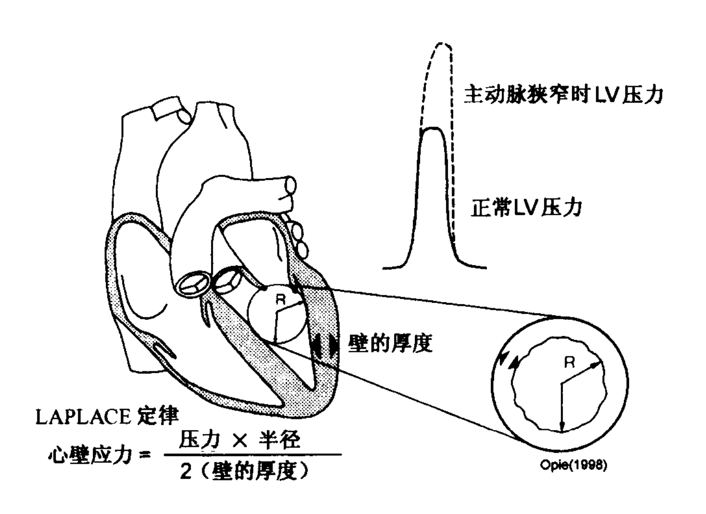


图 12-15　壁应力和后负荷。随着后负荷增加，壁应力也增加。公式来自 Laplace 定律。主动狭窄时 LV 压力的增加，被 LV 壁的增生所代偿，这可以增加等式右侧的分母，从而使壁应力保持为控制的水平。(此处原文为"减少"（decreases），恐系"增加"（increases）之误——译者)。

壁应力、前负荷和后负荷

对于人类心脏的前负荷和后负荷的理解，壁应力是一个有用的概念。前负荷（preload）可定义为，在舒张期之末的壁应力，并从而是在肌节最大静息长度时的壁应力（图 12-6 和 12-7）。在体内测量壁应力是困难的，因为左室半径（见前节）忽略了左室复杂的解剖学的杂乱的影响（Borow，1988）。对前负荷指标进行代理性测量（surrogate measurement），包括 LV 终末收缩压维度（dimensions）（后者是在二维超声波心动扫描图像中的大轴和小轴）。后负荷（afterload）是作用于收缩的心肌的负荷，是在射血时的壁应力。后负荷的增加意味着，需要增加室内压力，这可首先打开主动脉瓣，以后就是射血期。这种室内压力的增加可以把它们自己翻译为心肌壁应力的增加，这可以用平均值或收缩期的某一给定的相位，例如终末收缩期进行计量。收缩期的心壁应力反映后负荷的两个主要成分，即动脉血压和动脉阻抗。当发生主动脉扩张时，例如在严重性全身性高血压或老年人，可以预期发生动脉阻抗的减低和和后负荷的增加。一般讲来，在临床实践中，假若无明显的主动脉狭窄，也无动脉阻抗的变化，则利用动脉血压作为后负荷的测量，就可以得到很充分的近似值。

壁应力和心肌氧需求

在固定的心率时，心壁应力是心肌氧摄入的主要决定因素。因为心肌氧摄入，从根本上是反映线粒体代谢以及 ATP 合成的速率，对 ATP 需要的任何增加，都会反映为氧摄入的增加。并不只是外部功（external work）决定对 ATP 的需要，更确切地说，产生张力（增加心壁的应力）也是需要氧的，甚至没有做外部功时也是这样。外部功和产

生张力之间的区别可用以下的比喻概括：一个人站着，手提一个重的提箱，并不做外部功，可以变得很累，而另一个人举起一个很轻的箱子，做了外部功，但不觉得累。LV的室腔越大，半径越大，其壁应力也越大（图 12-15)。所以，一个大的左室对抗同样的血压，射出同样的搏出量，和一个正常大小的左室射出同样的搏出量，所做的外部功是相同的，但大的心室产生壁应力却要大得多，因此需要更多的氧。在临床方面，心脏大小是心肌氧需求的重要决定因素，具有大的左心室的心绞痛病人，采用适当的疗法，减小其 LV 的大小，也可以减少心肌对氧的需求。

壁应力的总概念也包括后负荷，因为，后负荷的增加可引起收缩期壁应力的增加。心壁应力也包括前负荷，它产生扩张期心壁应力。壁应力的增加和产生的力及 LV 室腔半径呈正比（图 12-15)，这些因素各自和后负荷的增加以及前负荷的增加发生关系。心壁应力允许所需的能量用于产生收缩，但这种收缩不做外部功。而且，在收缩能力增加的状况下，壁应力也增加。所以，有了心壁应力的观念，就可以对心肌氧需求的问题，有一个综合性的考虑。除去代谢的改变以外，一些小的，但在某些特定情况下，可以变为突显的因素，例如，当循环中脂肪酸常增高时心率和心壁应力的变化，可以是在心肌氧摄入中大部分与临床有关的变化的原因。

心脏功的氧需求

在大多程度上，外部功是心肌氧摄入的决定因素？这个指标就是心脏功（heart work)。例如，一个重物被举起一定距离，这时就做了功。在心脏方面，心输出量就相当于被移的重物，而对抗其移动的阻力，就是后负荷，主要是指血压（保留的部分，可参考第 14 章)。下面是临床方面的估算：

瞬间工作（minute work）＝收缩压或平均 BP × CO

BP 为血压，CO 是心输出量（cardiac output)：升/分钟。心输出量反映心率和心搏出量这两个方面，搏出量反映前负荷，而血压反映后负荷。

搏出功＝平均血压×搏出量

搏出功指数＝用体表面积校正过的搏出功

SV＝终末舒张期容积-终末收缩期容积

当终末舒张期容积增加时，例如在心衰时增大了的心脏，搏出量仍保持不变，外部功未发生变化，但内部功（internal work）增加了（因为克服较大的壁应力的需要)。这种有害的变化是重要的，因为它意味着，增大而衰退的心脏已经有大大增加的内部功负荷，从而增加了对氧的需求，以求保证正常的心输出量。

动力功和压力功

从严格的意义讲来，完成的功（力的产生，power production）不但要考虑压力而且也要考虑动力的成分。到目前为止，已经讨论的是压力功（pressure work)。它是一个大的成分，而临床上对压力功的估算指标是指心输出量和收缩压峰值的乘积。动力功(kinetic work）是指对抗动脉系统的压力，推动血液的这个成分。动力功取决于心输出

量、血液的密度、主要阻力部位的横截面积（即主动脉瓣）和射血时间。在正常情况下，动力功只是总体功的一部分（Kannengiesser et al.，1979），但在主动脉狭窄时，明显增加。对于产生功的公式是：

$$压力（pressure power）= K_1 \times P_s \times CO$$

$$动力（kinetic power）= K_2 \times （CO)^3/A_2 \times （T/T_e)^2$$

P_s 是以 mmHg 表示的峰值收缩压，CO 是以 ml/分表示的心输出量，A 是以 cm^2 表示的主动脉瓣面积，T 表示总的周期时间，T_e 代表射血时间，力（power）的单位是毫瓦特(milliJoules，毫焦耳每秒)。除去峰值收缩压以外，其他的公式使用平均收缩压。甚至这些公式也都是简化了的，因为在现实中，压力是瞬时动脉压的集成的总和，与瞬时主动脉血流的乘积，而瞬时动脉压总是在变化的，瞬时主动脉血流也是在变化中。

左心室功的图解

记住了心脏功的主要因素是压力和容积的乘积以后，现在就可以看到外部功可以用整合的压力-容积面积来进行计量，整合的压力-容积面积代表收缩期压力和搏出量的乘积（图 12-16）。在收缩期，随着在 LV 室壁产生了收缩力，在室腔内也就产生了压力（图 12-16，a→b），直到主动脉瓣打开，射血为止，这时 LV 收缩的等容积相位就过去了。当主动脉瓣打开时，血液流动开始，心室压力仍然增加，因为必须克服主动脉中的压力，而 LV 容积减少（b→c）。在射血高峰（c 点），心室内压最高。当心脏在舒张早期松弛时，压力下降接近于零（c→d），心室几乎是空的。随后，当二尖瓣打开，左室充盈时，容积增加，而压力较低（d→a）。当开始收缩时，周期就开始重复进行。这个顺序最好和 Wiggers 图解（图 12-16 起进行研究。把做的功和氧消耗联系起来，必须同

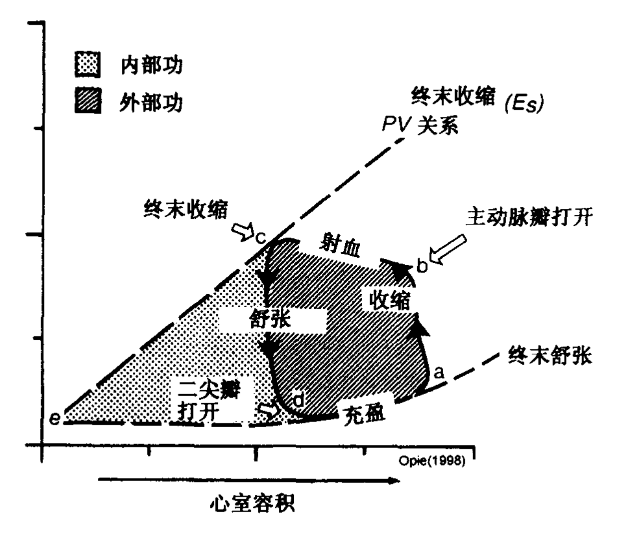


图 12-16　压力-容积环（presure-volume loop）。正常 LV 压力-容积关系。主动脉在 b 打开，在 c 关闭。二尖瓣在 d 打开，在 a 关闭。外部功以 a，b，c，d 表示，内部功以 e，d 和 c 表示。压力-容积区域是外部功和内部功之总和。

时注意外部功（a，b，c，d）和内部功，后者是一个容积-压力三角形，把收缩末期容积-压力点和起点（c，d，e）相连。此外，推动血液的一小部分功和左室以外的因素有关系，例如动脉收缩和静脉回流。

压力功和容积功 在分析压力功（pressure work）的氧消耗和容积功（volume work）氧消耗之间的差别时，有一个已经确定的临床观察是，心肌对慢性压力超负荷的耐受性，不如对容积负荷的耐受性好。Suga et al.（1982）提出了以下建议。若从相同的舒张末期容积开始，在一个压力负荷和容积负荷时，用人工方法使外部搏出功（external work）的量保持相等，则在总的氧摄入方面将出现很大的差别（图 12-17）。为了保持同样的搏出功，环内的区域应当是一样的，从而，在一个压力负荷下，搏出容积在开始时较小（为了对更高的压力进行代偿）。然而，在增加的压力下，压力-容积环和收缩末期 PV 关系线之间的其他区域（图 12-16 中的 c、d、e），对于完成的相同量的功，这个区域较大。所以，当由于后负荷的增加，心脏功也增加时，例如严重高血压或主动脉狭窄引起主动脉瓣变窄时，在室收缩期的峰值必定增加，压力也增加。然而，由于心肌的肌纤维工作的复杂情况，致使相当大的一部分功是用来对抗内部阻力。其结果是效率减低。在压力功时，失去效率的一个极端的例子是假若主动脉完全堵塞，这时就没有什么外部功，所有的功都将是内部功。而内部功是用来对抗心肌的非收缩性成分的，从计算效率的观点看来，这是无用功。

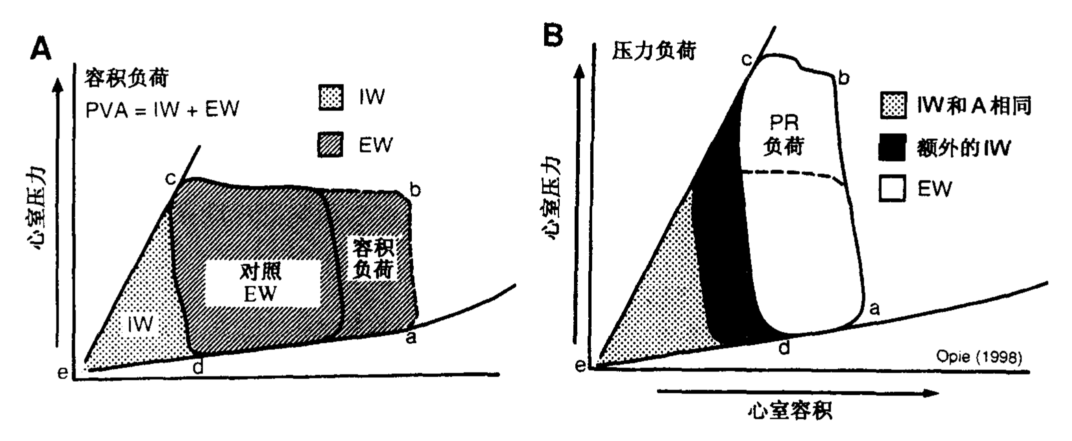


图 12-17 压力和容积功。在人工情况下，利用等容积标本，可以对容积负荷完成的（A 图）和压力负荷完成的（B 图），同样量的搏出功进行比较，它们对于氧摄入具有不同的结果（Schwinger et al，1994）。外部功（a，b，c，d）和内部功（c，d，e）都需要氧。上图中截取的区域表示对照的情况，包括在 PV 左侧有一个三角（c，d，e），这是对内部功（IW）的需要。在 A、B 图中带点的区域表示额外的搏出功，这对于容积负荷和压力负荷的心脏都是相同的。因为在这个实验中，总的搏出功的设计是相同的。在压力负荷时的黑色区域表示额外的内部功，当在相同的外部功(EW)水平下，与容积负荷的心脏相比时，这个区域代表压力负荷心脏的额外氧需求。

当心脏受到容积负荷时（即，二尖瓣回流，此时二尖瓣有漏隙，一部分搏出容积射入左房，以后再回流进入左室），心脏所做的功的增加，是通过增加舒张末期容积来满足的。肌纤维发生牵张，出现依赖长度的激活现象（phenomenon of length-dependent activation）（图 12-18）。对心脏容积增加时的初级适应作用，主要是增加纤维长度，而不是增加压力，因此所做的外部功就多，但对抗内部阻力的功不变。从而，效率也增加

了。次一级的适应作用是纤维的滑动（fiber slippage），这可使室壁变薄，变得更有顺应性。在β-肾上腺素能刺激时，压力-容积图中的斜度（图 12-18 中的 E_S）增加，这个斜度是正性收缩能效应的指标。与此同时，松弛能效应（lusitropic effect）把充盈曲线推向下侧。外部功确实是增加了，内部功的增加则相对地较少。

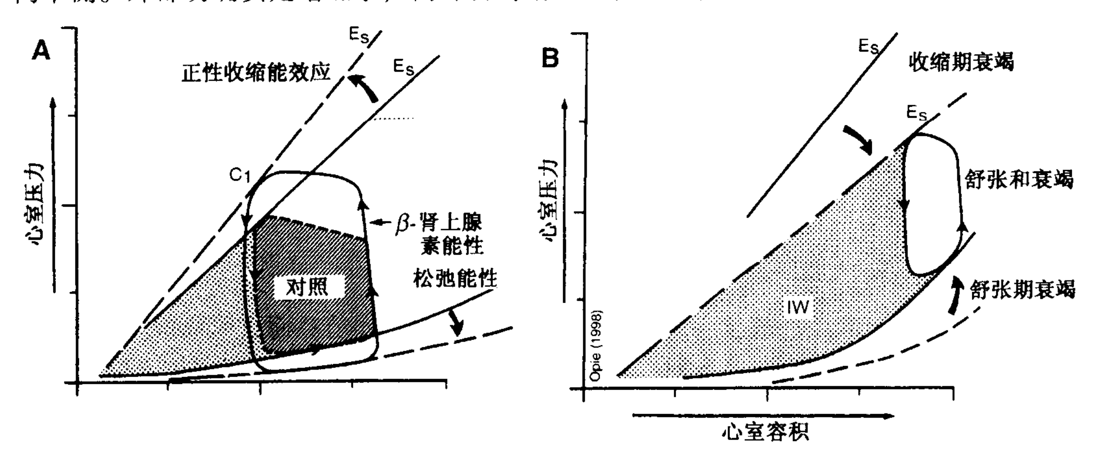


图 12-18 PV 环：β-肾上腺素能效应和心力衰竭。 A：β-肾上腺素能刺激，具有正性收缩能效应，也有松弛能效应。把 c_1 的位置和图 12-16 的 c 比较，并注意 E_s 的变化。也和运动锻炼相比较（图 15-6）。B：严重左心室衰竭（severe left ventricular failure）（LVF）中的压力-容积关系，收缩和舒张都有衰竭。顺应性（compliance）的减少使终末收缩期压力-容积曲线向上向左移动。松弛能性效应的减少使压力-容积斜坡向右移动。搏出容积的减少以较少的容积变化表示。注意：内部功（IW）大大增加，外部功却非常少（在环中的区域）。

功的效率

功的效率把完成的功的量和氧的摄入联系起来。功的效率的理想公式应当是

效率 = 完成的功/最大可能的功

这个公式的分母是不能测量的。对功效率的简单测定方法是测定外部测量的功和氧摄入的关系：

效率 = 完成的功/氧摄入

为了改善功的效率，需要分析，它是否需要更多的氧以增加压力功或容积功。为了保护心肌的氧平衡，人们的希望是，利用同样的氧得到更多的功（改善效率）。在实际工作中，这意味着，压力功要少，容积功要多，达到这个目的治疗方法是动脉血管的扩张作用。与之相反，增加内部功（即，使主动脉瓣狭窄进行性发展），可促进无效率的压力功，这是对于具有冠状动脉病的病人，为什么主动脉瓣狭窄是如此有害的一个原因。

热的产生和功的效率　当 A. V. Hill 及其同事希望把骨骼肌力学的分析和更为复杂的心肌力学进行对比时，对热的产生进行评估就很有用处（Gibbs，1974）。从代谢观点看，所有热的产生都不是别的，而是 ATP 的利用，这一部分是用于收缩和松弛，但也用于离子运动。然而，热的产生是 ATP 水解的主要产物。所以组织，包括心肌在内，都有一个共同的需要，这就是处于最适温度（37°C），以保证酶的活性，这样，从目的

论的观点看来，通过ATP水解产生热，是合乎需要的。而且，ATP转化的热的百分比是不能有很大变化的，除非ATP裂解为ADP后再进一步裂解。考虑到这些事实，心脏外部功的效率只有12%～20%，这就毫不奇怪了。

心力衰竭时功的效率　衰退的心肌不能产生足够的压力，以保持足够高的动脉血压，而不需要代偿性支持机制，例如增加外周动脉的血管收缩（见第16章）。在压力-容积环，外部功大为减少，而内部功则明显增加（图12-18）。所以，衰退的心肌被迫做更多的功。衰退的心肌是处于能量上不利的状态，功的效率下降。这种有害的状态可用减低后负荷的方法进行治疗（Asanoi et al.，1996）。

收缩能力的临床指标

对于临床医生来说，通过测量左室充盈压或血压来估计前负荷或后负荷，并与搏出量联系起来，是比较容易的，然而，要对心肌的收缩能状态（或收缩状态）进行估价却是非常困难的。把心肌的机械功能的各参数和人们提出的亚细胞机制联系起来也是不容易的（表12-4）。根据定义，在乳头肌标本上测定V_{MAX}的研究，在人体实际上是不能进行的，因此采用了各种指标来表示收缩能力的状态（表12-5）。

表12-4　心脏功能某些机械参数的可能机制

功能参数	定义	可能的解释
舒张末期纤维长度	根据Starling定律活动	纤维对Ca^{2+}敏感性增加
峰值力（峰值张力增量）；增长的压力	在最大收缩张力和最小舒张张力之间的区别	从收缩开始，附着的横桥的总数，与下述诸点有关：（1）起始纤维长度；（2）收缩期Ca^{2+}的增加；（3）肌丝对钙的反应性；（4）肌球蛋白轻链的磷酸化；（5）负荷。
离体乳头肌的V_{max}	在零负荷时最大收缩率（见图12-4）	与下述诸点成比例：（1）肌球蛋白ATPase活性；（2）横桥周期中速率-限制阶段；（3）胞质溶胶中钙：增加的速率和峰值水平。
P_0	在零缩短速率时的最大张力	与附着的横桥数目及Ca^{2+}峰值水平有关。
收缩能力的指标	见表12-5	和V_{max}一样，但受到前负荷与后负荷的多方面影响。

左室功能曲线

在容积负荷（静脉灌流）时，不断改变舒张期终末容积，同时进行反复测量，可以得到心室功能曲线。这些曲线是根据Starling关系间接地用Swan-Ganz导管法测定的，使用的不是心容积，也不是舒张末期纤维长度，而是以舒张末期LV充盈压力作为代替的（surrogate）（图12-5）。从一个指标外推到（extrapolation）另一个指标，一般是合理的，但在左室顺应性发生变化时，能发生巨大的改变（见顺应性一节）。大幅度地改变前负荷，以求得LV功能曲线，在人类是不易做到的。而且，另外一个问题是，不同类型的LV功能曲线之间，存在着广泛的重叠现象，这意味着，判断某一功能曲线是落

在正常范围，或落在 LV 功能受损的范围，但还不是临床上的心力衰竭，或是落在临床心力衰竭的范围，这都不是简单的事情。尽管如此，通过对 LV 舒张末期压力和搏出量进行比较，并和正常范围对比（图 12-5)，仍可以得到关于心功能的粗略概念。

表 12-5　心肌收缩状态可用的临床指标

指标	优点	评价
等容积指标		
dp/dt_{max}	经典的损伤性指标	需要导管术，前负荷敏感性的
无损伤性 $+dp/dt$	可用超声波心动描记术和心音图测定	dt 的测定是从 M_1（phono）到 AO（echo）；dp 的测定是从主动脉扩张 pr，并假设 LVEDP
负荷敏感性指标		
射血组分 EF	非损伤性放射同位素描记或从超声波心动描记容积	收缩期射出的容量和心室初期之容积相比，LV 收缩功能的指标；负荷依赖性；正常时>55%
组分缩短（FS）的百分率	简单的非伤害性超声波心动描记技术	(EDD-ESD) / (EDD)；和射血组分相似；负荷依赖性的
长轴对短轴的缩短	超声波心动描记指标被认为是敏感的	和组分缩短相比较很好
外周纤维的缩短速度（V_{cf}）	无损伤超声波心动描记技术	从收缩末期直径和舒张末期直径以及射血时间计算出来；考虑收缩末期壁应力
收缩末期指标		
收缩末期容积	超声波心动描记术	正常平均值，男性为 34ml 女性为 29ml，极限为 55ml（Cararello, 1996；Schiller and Foster, 1996）
收缩末期容积/压力关系	超声波心动描记术或核素测定；非损伤测定	小的收缩末期容积反映高收缩能力，但也是后负荷依赖性的
收缩末期壁应力/V_{cf}	大约与离体乳头肌的力量-速度关系相当	需要复杂的超声波心动描记分析
收缩末期应力/收缩末期容积	大约和 PV 环的一个终点相当	室壁应力不易测定
压力-容积环	环的一部分可用无损伤技术监测，例如收缩末期容积-压力关系	斜度的增加表明收缩能力的增加

EDP：舒张末期压力（end-diastolic pressure)；EDD：舒张末期容积（end-diastolic dimension)；ESD：收缩末期容积（end-systolic dimension)；LV：左室；Pr：压力；echo：超声波心动扫描；phono：心音图；关于 dp/dt max，见图 12-5。

左室压力上升的最大效率

在心脏收缩-舒张周期内，在等容（积）收缩的早期，测定 LV 功能是比较容易的(图 12-19)。在等容收缩的这个时期，前负荷和后负荷是恒定的，此时压力上升的最大的效率，可以作为收缩能状态的指标：

$$\text{收缩能指标} = \max\ dp/dt$$

其中，p 为左室压，t 为时间，d 为变化率。这个指标经过了多年考验，可给出一些绝对数值。不幸的是，这个指标并不完全独立于前负荷，当后者增加时，通过长度激活现象，它将促进收缩状态。

对于 dp/dt 所需的测量，只能用 LV 导管术取得，除非有二尖瓣回流，这时多普勒

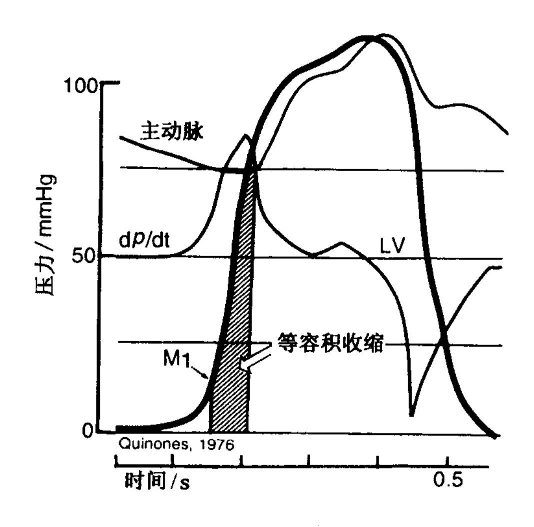


图 12-19 等容积收缩相位和其特征。根据 Quinones et al.(1976)的原始资料。关于 dp/dtmax，见表 12-5。

超声波心动描记法（Doppler echocardiography）可测量 LV-心房压力梯度的变化（Chen et al.，1991)。需要记住的是，由于在等容收缩期，LV 压力是不断变化的，有些工作者倾向于对压力变化加以校正，用一个固定的血压上升值除 dp/dt，即 dp/dt (dp40)，或除以压力上升最大速率瞬间的压力 p，即（dp/dt）/p。这些校正，除了使测量复杂化外，帮助不大。

收缩状态的射血相位指标

在射血相位，左室收缩对抗后负荷，因此，在此期间的所有心功能指标，都是后负荷依赖性的（表 12-5)，这个问题在衰竭的心肌特别严重，它可受到后负荷增加的不利影响（Vahl et al.，1994)。初始的纤维长度，有助于决定收缩能力，后者又影响后负荷，因为在固定的外周血管阻力（体循环阻力）存在条件下，较强大的收缩状态，将会使血压和后负荷增加。

用放射性核素或超声波心动描记法测量的左室射血组分（ejection fraction）是最常用的指标之一，也是一个最不敏感的指标。射血组分将搏出量和舒张期容积联系起来，因而是左室纤维缩短程度的指标。而且，这个指标比较容易获得，在评价慢性心脏病进程时特别有用。由于射血组分测量的是心脏收缩期的收缩行为，所以根据定义，它是后负荷敏感性的。另一个缺点是，射血组分将收缩排空与舒张容积联系起来，但并不测定此容积，而且，在理论上，左室可能被显著扩大，然而，这种测量仍可显示适当的收缩功能。由此可见，临床上心力衰竭的程度与射血组分之间的相关性常常是不够完备的。

收缩状态的超声波心动描记指标

超声波心动描记指标的主要优点在于，这个技术已广泛应用而且比较快速。组分缩

短（fractional shortening）是利用收缩时 LV 短轴（minor axis）（见下节）的变化来的百分数表示的。临床医师常用的一种估算是从组分缩短（fractional shortening），估量射血组分。尽管仍有明显的缺陷，但这个容易测定的指标，在处理心力衰竭方面仍是一个很实用的指标。更为精确的是，射血组分可以从容积测量中得出来。

收缩末期容积（end-systolic volume）反映收缩状态，这是因为正常左室，把舒张期末期存在的血液，大部分都喷射出来（射血组分超过 55%）。收缩能力的损伤，表现为异常增加的收缩末期容积，是心肌梗死之后，预后不佳的有力的预示信号（Schiller and Foster，1996）。舒张末期容积是一个较不有力的预言性指标，但对于精确测量射血组分仍是重要的。

利用超声波心动描记术，可以获得心脏泵血功能更为精细的测量。尤其是在收缩期中，心脏外周在其短轴上的变化速度是心肌收缩能力的有用的指标（表 12-5）。心脏的短轴（minor axis）是指从心隔左侧到后部心内壁的距离。主轴（major axis）位于室中隔的方向上，它引进了一个附加因素，即心中隔收缩（septal contraction），所以主轴的变化不能用来对收缩活性进行估价。外周纤维缩短的平均速度（mean velocity of circumferential fiber shortening）（平均 Vcf），可以用超声波心动描记术测量。其方法是测量舒张末期和收缩末期的大小及变化速度。计算出来的外周之差再除以缩短的持续时间，后者是射血时间。平均 Vcf 法优于更为复杂的收缩状态损伤性测量法。

根据压力-容积环的收缩能力指标

在压力-容积环中，很容易看到 Frank-Starling 关系的两个基本方面（图 12-16）。首先，当前负荷增加时，容积也增加。另一方面，对于任何给定的前负荷（收缩的初始容积），正性收缩能性药物使射血量增加，并对于同样的收缩末期的最终压力，有一个较小的收缩末期容积。从而，收缩末期压力-容积关系的斜度增加。其结果是，把压力和容积联系起来，是测定 Starling 效应以及测定左室收缩能力的一种途径。

因此，测量压力-容积环是目前对完整的心脏收缩性能进行估价的最好方法，从而，在心肌氧需求的主要决定因素中是一个关键性因素。收缩末期压力-容积关系，可以根据动脉收缩压和收缩末期超声波心动描记的尺度（dimension），用非损伤性办法进行估算。LV 压力的损伤性测量对于全部环是需要的，这是在力量（利用压力进行测量）和肌长度（用容积间接测量）之间测 Starling 关系的间接测量法。人们认为，伴有较高收缩活性（收缩能状态的增加）的状态，在任何给定的收缩末期容积下（cl 点）（图 12-18）都将具有更高的收缩末期压力，都将具有更陡的 E_S 斜率，和相应的高氧摄入量。这个方法虽然是有用的，但和所有收缩相位的指标一样，它仍然是后负荷依赖性的，从而并不是完全和负荷无关的。

舒张期和舒张的功能

在影响心室舒张的许多细胞因素中，有四个因素最令人感兴趣。第一，胞质溶胶钙水平必须下降，以引起舒张相位，这个过程需要 ATP 和磷酸蛋白受体的磷酸化，使钙

进入肌质网（图 12-20）。第二，心肌固有的黏弹性状（viscoelastic properties）具有重要意义。在肥大的心脏，舒张发生得比较缓慢。第三，肌钙蛋白-I 磷酸化的增加，促进舒张的速率（Zhang et al.，1995）。第四，舒张受收缩期负荷影响。收缩的历史影响横桥的舒张（Hori et al.，1991；Leite-Moreira and Gillebert，1994）。在一定限度之内，收缩负荷越大，舒张速率也越快。这个复杂关系曾被 Brutsaert（1993）进行研究，但可以简要叙述如下。当功的负荷高时，胞浆钙峰值也高。高水平的收缩末期胞质溶胶钙意味着钙下降的速率也能够是较快的，这需要钙摄取机制在有效地工作。通过这个办法，就可以把收缩的压力负荷和舒张期松弛效率联系起来。此外，在收缩末期，较大的肌肉长度（当做功的负荷高时），应产生更快的舒张速率，这是相反的长度依赖性致敏作用引起的，所以，对舒张早期钙下降速率，有更为明显的反应。然而，当收缩期负荷超过某一限度时，舒张的速率就会延缓（Leite-Moreira and Gillebert，1994），这大概是由于对单个的横桥有太大的机械性应力。所以，在由过度的收缩期负荷引起的充血性心力衰竭，舒张变得越来越是后负荷依赖性的，从而，用治疗方法减低收缩期负荷应能改善 LV 舒张（Eichhorn et al.，1992）。

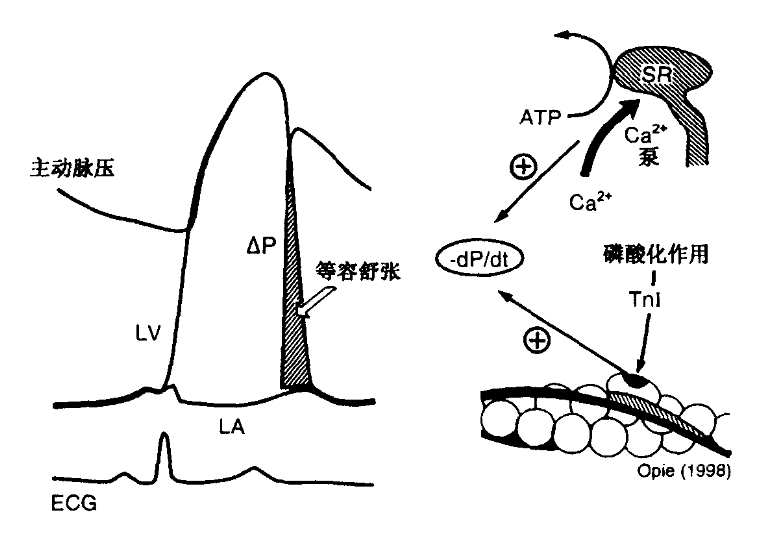


图 12-20 等容（积）舒张。本图中，心动周期的这个相位是用斜线修饰的部分。它从主动脉第二音（A_2）延伸到左室和左房压力之间的交换点（crossover）（图 12-1）。$-dp/dt$ 给出舒张速率。

心动周期的等容（积）舒张相位（isovolumic relaxation phase）是能量依赖性的，需要 ATP 供胞质网摄入钙（图 12-20），这是一个主动，而不是被动的过程。心绞痛时，舒张的损害是一个早期事件。目前提出的代谢性解释是，能量的产生发生障碍，这就减少了被胞质网于舒张早期摄入钙时所需的 ATP 供应。其结果是，胞质溶胶钙在收缩期处于峰值，但在舒张早期，钙返回为正常水平发生延缓。在其他情况下也是一样，在钙瞬变于舒张期的衰变速率与舒张期弛缓之间有一种联系，这和肌质网功能受损有关系（Corey et al.，1994）。当甲状腺功能减退引起舒张速率延长时，增高的胞质溶胶钙的返回速度也发生延缓，而在甲状腺功能亢进时，则发生相反的变化（Morgan and Morgan，1989）。在充血性心力衰竭，舒张期的松弛也发生延缓，并是不规则的，而增高的收缩

期钙的衰变速率也发生延缓。患有冠状动脉病的大多数病人都有舒张充盈的各种异常，这大概和见于心绞痛的现象也有关系。从理论上讲来，舒张的这些异常是具有恢复的潜力的，因为它们取决于钙离子运动模式的变化。表 12-6 列出了等容相位的指标和舒张功能的其他指标。有趣的是，用超声波心动描记法测定患有回流性瓣膜病的病人的 $-dp/dt_{max}$（Yamamoto et al.，1995）和 tau，这是舒张时间常数（Chen et al.，1992）。

表 12-6　舒张功能的指标

1. 等容松弛
   - $(-)\ dp/dt_{max}$
   - 主动脉关闭，二尖瓣打开的间期
   - LV 变薄速率的峰值
   - 松弛（舒张）的时间常数，tau[a]
2. 舒张早期充盈
   - 在 ERNA 上的松弛动力学（容积增加率）
   - 早期充盈相位，多普勒跨二尖瓣速度描记
3. 舒张末期（diastasis）
   - 压力-容积关系表明顺应性
4. 心房收缩
   - 房压和室压的损伤性测量
   - 多普勒跨二尖瓣波形（晚期或 A 相位）
5. E/A 比
   - 正常时 E>A，除非由于年龄或疾病而增加；LV 顺应性减低可增加 E 对 A 的比（Yamamoto et al. 1996）

[a]关于利用持续多普勒速度波形在二尖瓣返流时，进行非损伤性测量，可参阅 Chen et al.（1992）。ERNA：平衡的放射性核素血管造影术（equilibrated radionuclide angiography）。

舒张的相位

在血流动力学方面，舒张期可区分为 4 个相位（phase）（图 12-21），这是利用舒张期的临床定义进行划分的。根据临床定义，舒张期从主动脉瓣关闭，延伸到第一心音开始。舒张期的第一相位（见前节）是等容（积）相位，根据定义，它和心室充盈无关。快速充盈的第二相位完成心室大部分的充盈。第三相位为缓慢充盈或舒张末期（diastasis），第三相位只占全部充盈的 5%。最终心房激发相位（booster phase）和其余的 15% 有关系。

充盈早期左室是否抽吸？　在充盈的早期，由于主动舒张而引起的左室抽吸作用是否能增加从左房到左室的压力梯度的问题，仍然存在争论，尽管有数据的充分支持。通过对 LV 压力和左房压力进行仔细比较，能够发现 LV 的抽吸作用，这特别发生于快速充盈的舒张早期相位（图 12-22）。抽吸作用在二尖瓣狭窄时尤为重要，这时二尖瓣并不能对舒张期抽吸作用发生反应，而正常地打开。在儿茶酚胺刺激时，舒张速率可以增加，以促进抽吸作用，并延长充盈时间。人们对抽吸作用提出了以下机制。当末期收缩容积小于平衡容积时，变短的肌纤维和胶原基质的作用就像压缩的弹簧一样，在舒张期产生反弹力（recoil force）。

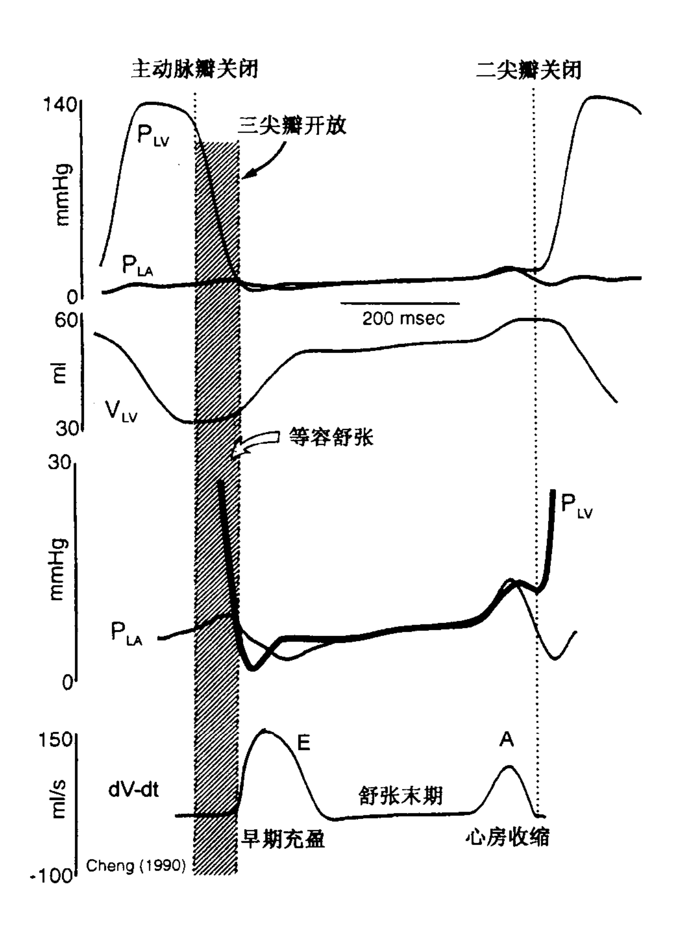


图12-21　舒张期充盈相位。记录左室压力（P_{LV}），左房压力（P_{LA}），左室容积（dV/dt），它们指示 LV 充盈速率。LV 充盈发生于舒张早期和心房收缩期，这是对从左房到左室形成的压力梯度发生反应而发生的。当左室压力降到左房压力以下时，形成舒张早期压力梯度，而当心房收缩增加左房压力超过 LV 压力时，就产生舒张晚期压力梯度（材料来自 Cheng et al.。负荷状况，收缩能力状况和心率对舒张早期左室充盈在清醒的犬中的影响。CircRes1990；66：814；版权 1990，美国心脏学会）。

心房功能　左心房，除去其人所共知的接受血液的心腔功能外，还有以下的功能。第一，通过收缩期前的收缩和其激发功能（booster function），它帮助完成 LV 充盈（Hoit et al.，1994）。第二，它是心脏的容积感受器，对间歇性牵张刺激发生反应，释放利尿钠肽（ANP）。第三，心房含有多种反射作用传入臂的受体，包括机械受体，增加窦的释放速率，从而在运动时，静脉回流增加引起心动过速（Bainbridge 反射）。

心房和心室在结构与功能方面有许多区别（表 12-7），心房具有较小的肌细胞，伴有较短的动作电位，还有更为胚胎型的肌动蛋白（在重链和轻链二者）。而且，心房更多地依靠磷脂酰肌醇信号传导途径，这可以解释心房对血管紧张肽Ⅱ发生反应时比心室有较大的正性收缩能反应（Holubarsch et al.，1993）。心房去极化作用较快，这被认为是增加的外向钾电流引起的，例如 Ito 和 IkAch（Koumi et al.，1994）。此外，有些心

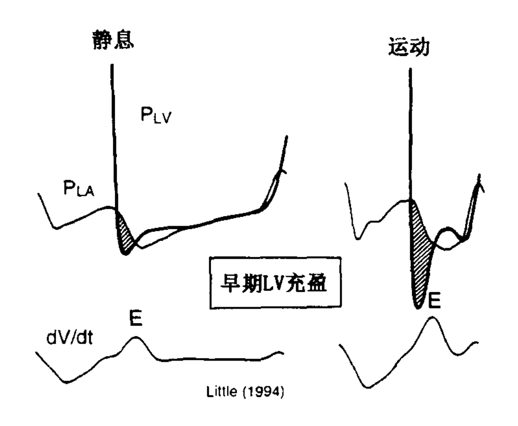


图 12-22　显著的 LV 抽吸效应。在静息和运动时记录 P_{LV}，P_{LA}和 dV/dt。在运动时，最少的 P_{LV}降低，而无 P_{LA}的任何增加。这可导致二尖瓣梯度峰值的增加，并可产生较大的充盈速率峰值（E）。根据 Little and Cheng：在完整心脏中猛烈功能失调的调变作用。载于 Lorell BH，Grossman W（eds）。心脏的舒张期松弛作用。Boston：Kluwer Academic，1994；167-176，经允许。

房细胞具有自发性去极化的能力。一般讲来，这些组织学和生理学的变化，都和心房产生高腔内压力的需要减少有关，但仍保留了足够的收缩动作，以帮助 LV 充盈，并对收缩能性反应发生反应（Hoit et al.，1994）。

表 12-7　心房和左室的主要区别

参数	心房	左室
血流动力学功能	接收静脉血并传给心室	把血射入主动脉以维持血压及 CO
血容量控制	容积感受器	容积喷射器
壁的尺寸	薄	厚
肌细胞大小	20×5μm	70×（10～25）μm
产生的压力	低，15～30mmHg	高，＞100mmHg
肌球蛋白的表型，重链	胎儿型（α-α）	成人型（β-β）
肌球蛋白的表型，轻链	胎儿型（A-LC1）	成人型（V-LC1）
ANP 合成	生理性	病理性（还有 BNP）
动作电位	实显的相位 1；短的平台；三角形	小的相位 1；长平台，方形

BP：血压；CO：心输出量；A-LC1：心房型肌球蛋白轻链 1；V-LC1：心室型肌球蛋白轻链 1；AMP：心房利尿钠肽；BNP：脑利尿钠肽。也参阅表 8-3。

舒张期左室功能失调：舒张学

舒张期功能不全为心脏残废的原因，现在日益受到重视（表 12-8）。虽然充盈相位的异常通常是突显的，而等容（积）舒张的第一相位也必须考虑。这个舒张的速率，可以用损伤性导管用负性 dp/dt_{max}，进行测量（图 12-20）。tau 是指舒张的时间常数，它

描述的是等容舒张时 LV 压力降低的速率，为了精细的测定，也需要利用损伤性技术(invasive techniques) （Chen et al.，1992)。当收缩期 LV 压力增加时，tau 也增加 (Leite Moreira and Gillebert，1994)。在二尖瓣回流时，可以利用多普勒速度图像计算 tau（Chen et al.，1992)。另一个舒张的指标可以利用超声波心动描记法，从心壁变薄速率的峰值获得（Douglas et al.，1989)。等容舒张时间（isovolumic relaxation time)，位于主动脉关闭和二尖瓣打开之间，可利用多普勒超声波心动描记法的瓣膜运动信号进行测量（图 12-21)。在每一种情况下，精确的测量是困难的，正常的范围比较大。

表 12-8 心肌收缩和舒张功能失调

	收缩	舒张
尽力型呼吸困难（exertional dyspnea)	是	是
射血组分（ejection fraction)	低	正常（或在心肌肥大时见增加)
对压力-容积环的机械性参数	收缩能状态受损	松弛能状态受损
PV[a] 关系	收缩末期 PV 发生改变	舒张末期 PV 发生改变
舒张指标	异常	异常
(－) dP/dt_{max}	异常	异常
快速充盈相位	异常	异常
心房激发功能 (atrial booster function)	对伴随的舒张衰竭发生反应	在衰竭发展过程的早期增加，A 对 E 的比增加[b]

[a] PV＝压力-容积极（图 12-15)。

[b] A 对 E 的比（图 12-23)。

心脏肥大和衰竭时的舒张功能不全

在肥大的心脏，例如慢性高血压和严重的主动脉狭窄（Villari et al.，1995)，舒张的异常是很常见的，而且可以出现于收缩衰竭之前，而与后者有一些重要的区别。其机制尚不清楚，但人们认为，它和伴随心室肥大的纤维化有关系，或和左房变硬间接有关系（Mehta et al.，1991)。在概念上，必须把舒张的损伤和收缩期延长并伴有正常舒张期的起始发生延缓区分开来（Brutsaert et al.，1993)。在实验方面，早期的高血压性肥大具有几种缺陷，包括收缩和舒张速率的减低，以及产生力量的峰值减低（Corey et al.，1994)。失去舒张的负荷敏感性成分，可能是由于肌质网活性损伤引起的。舒张的损伤伴有晚期（心房）充盈相位的增加，所以在二尖瓣多普勒图型上 E/A 比例下降 (图 12-23)。随着肥大的增加和纤维化的发展，最后会引起 LV 顺应性降低和 E 波又会变得更为突显。所以，把真正正常的二尖瓣流入的型式和假正常的二尖瓣流入型式 (pseudonormal patterns of mitral inflow) 区别开来，就变得比较困难了。

在心肌衰竭（myocardial failure) 时，在跨壁电流型式（transmitral flow pattern) 方面可测出多种异常，包括 E/A 比例的早期变化（图 12-23)。应当强调的是，随着 LV 衰竭进行性地变得更为严重，并伴有晚期相位的假正常现象（late-phase pseudonormalization) (图 12-23)。这时 E/A 比例的变化更为明显。目前，人们更为注重新的多普勒超声波心电描记法，以便更为准确地对舒张功能不全进行评估（Yamamoto et al.，

1996)。

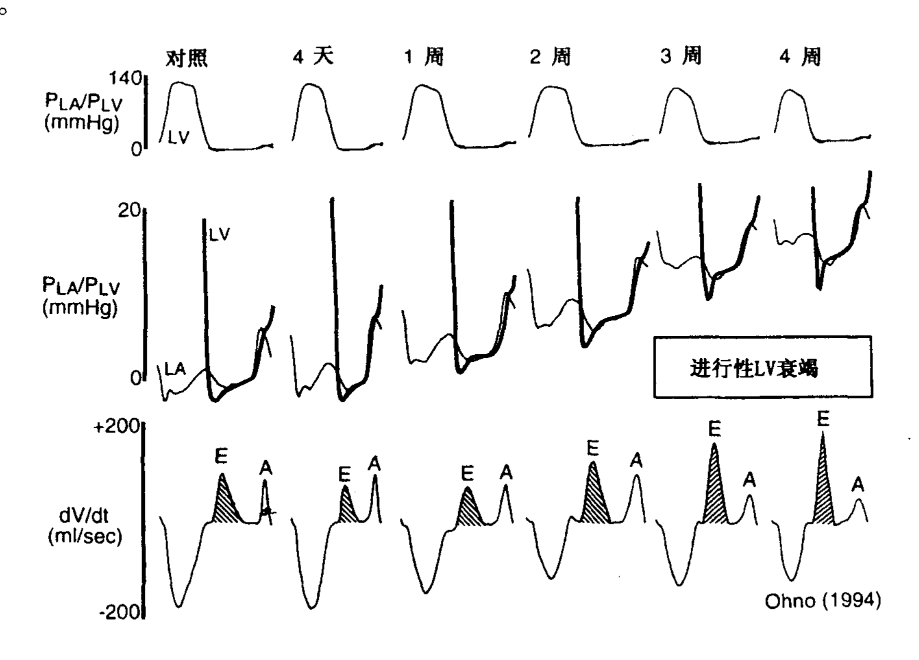


图 12-23 进行性心力衰竭的舒张充盈。P_{LA}和 P_{LV}以及左室容积的时间微商（time derivative）（dV/dt）的模拟记录，它们表示充盈型式。发生于舒张早期的峰值充盈速率表示为（E）和在心房收缩后发生于舒张末期的充盈峰值速率表示为（A）。本图也指出早期充盈减速的时间（tdec）（在本书的原文的图中未标出 tdec—译者注）。关于 A 波，参阅图 12-1。根据 Ohno et al（1994）修正。经作者和美国心脏学会允许。

顺应性

心脏的舒张容积不只是受负荷情况的影响，也受心肌弹性的影响。弹性（elasticity）意味着去除收缩应力之后，心肌恢复其正常形状的能力。顺应性的严格定义是指应力（stress）变化和由此形成的张力（strain）之间的关系（容积或大小变化的百分率）。在临床实践中，以 dP/dV 比值来表示顺应性，dP/dV 是压力变化率除以容积变化率。二者的关系为曲线，最初的变化斜率比较缓慢。随着压力的增加，容积的增加越来越少，因此，容积只要少量增加，压力就要大幅度增加（图 12-24）。

舒张期可扩张性（diastolic distensibility）这个名词是被传统的顺应性概念优先采用的。因为可扩张性与压力-容积曲线斜率无关，它指的是充满同样容积的心室所需的舒张压。因此，当顺应性下降时，可扩张性也减少（Wyman et al.，1989），例如，人类衰竭中的心脏（图 12-25）。

静息的骨骼肌是真正的舒张状态（所以其静息张力也接近于零），而心脏却保持很高的静息张力。心脏的静息僵直性（resting stiffness）可能一部分与心脏特有的胶原网有关，这被认为是用来对抗心室正常时所产生的高收缩压的。顺应性的病理性丢失，一般来自心肌异常。例如，心肌肥大时，需要一个比较大的压力增值，以达到任一给定的容积增值（室壁越厚，所需牵张室壁的压力也越大）。如果根据增加了的心肌重量加以

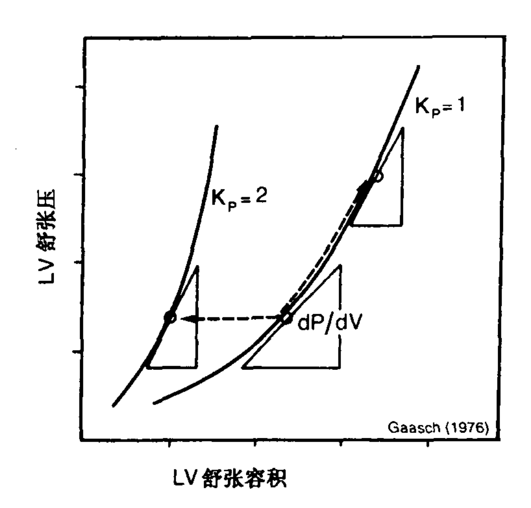


图 12-24 左室顺应性。 顺应性反映心容积增加对于某一给定的压力增加的关系（dP/dV）。在左侧，顺应性降低，因为心腔僵直性的模数（modulus）（K_P）增加了。这种真正的僵直性的增加，可发生于急性心肌梗死（来自 Gaasch et al. Am J Cardiol 1976；38：645，经允许）。

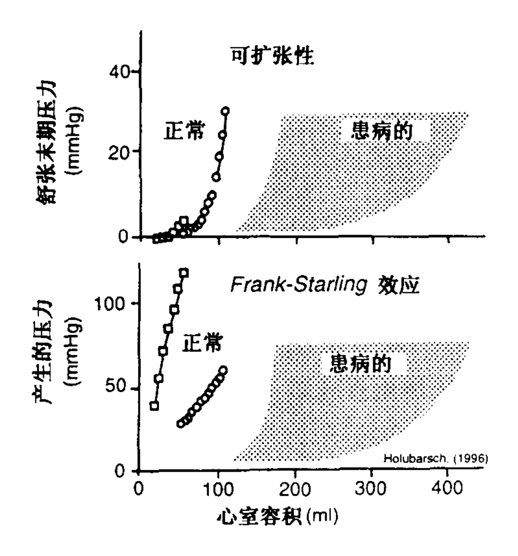


图 12-25 衰竭中的人类心脏。 在（1）舒张末期压力，和（2）产生的压力（收缩-舒张压力）时，对心室容积的增加所发生的不良反应。从而，这里可见可扩张性（distensibility）的降低，也可见 Frank-Starling 反应降低。关于原始资料，可参阅 Holubarschetal，(1996)。经作者及美国心脏学会允许，进行了修改。

校正，则心肌肥大时，肌肉的顺应性接近正常。有一个方法可以检测心肌肥大时真正的顺应性，这就是绘制 LV 应力对容积的曲线图，这样，对于增加了的壁厚就有一个内在的补偿（built-in compensation）。

心肌顺应性的真正丧失有各种原因：心绞痛时的急性缺血，心肌梗死后纤维化和浸润导致的限制性心肌病（restrictive cardiomyopathy）。心绞痛时，僵直性（stiffness）的暂时增加，可能由于胞内钙增加和心肌性质改变这二者的联合作用。在心肌梗死时，结缔组织在梗死发生后 40 min 就发生变化。其后果是，愈合和纤维化使增加的僵直状态持久存在。一旦肌肉僵直性增加，腔僵直性（chamber stiffness）也增加（这里的腔是指心室）。如果心腔功能间接地被缩窄性心包炎（constrictive pericarditis）所损伤，就可能发生类似限制性心肌病的血流动力学的异常。由于基本问题是在心脏以外，所以顺应性的下降要比真实情况明显。然而，心脏外机械因素，例如心包和肺作用于心脏的机械因素，也有助于决定舒张期压力-容积关系（Gilbert and Glantz，1989）。

心脏的顺应性对 Starling 曲线和压力-容积环，以及心脏的舒张早期充盈速率，都发生影响。一个比较僵直的心脏会给出较低的 Starling 曲线，而且压力-容积环的基线将会上升得更陡，因此需要更高的左房压力，以保证舒张早期充盈。由于这些原因，顺应性就成为心脏的基本机械性状。

心室的相互作用

到此为止，对于 LV 功能都是单独讨论的，好像左室是单独工作的。事实并非如此，左室功能与右室密切联系，即在功能和解剖学上是密切联系的。左室的输出量应当等于右室的输出量，除非发生了不平衡状态，例如当 LV 衰竭时，血液在肺中蓄积，造成肺水肿。一般讲来，右室是对抗低阻回路工作的，在生理条件下，后负荷不是主要问题。右室靠静脉系统充盈压接受多少血量，随后对 Starling 效应发生反应，它就使之排空。右室产生的压力功的量相对较低，这就可以解释右室壁较薄，在计算心肌压力功或心肌氧摄取时，LV 功能起主导作用的原因。

解剖学上看来，两个心室是相互联系的。它们共用一个室中隔。室中隔构成负荷的一部分，每个心室都要对抗此负荷做功。在 LV 肥大时，也要涉及到室中隔，因此右室就要做更多的功，而且也趋向于肥大。这就是收缩期心室相互作用（systolic ventricular interaction）现象。有一种舒张期心室相互作用，名为 Bernheim 效应，这是指肥大的左室压迫右室，左室容积大到使右室甚至不能正常充盈。在严重心力衰竭时，会出现相反的心室相互作用，这时扩大了的可撞击左室。使用静脉扩张剂硝化甘油（nitroglycerin）减轻右室负荷，这可以减少其大小，使左室功能得到改进。

当由于容积超负荷，一个心室机械功能发生的物理性障碍影响到另一个心室时，其结果就名为舒张期心室相互干扰（diastolic ventricular interference）。

心外膜和心内膜

正常的心外膜（pericardium）对心室的扩张性状具有重要的限制性效应，特别是右

心室。没有心外膜，右室将扩大40%，右房将扩大70%。因此，心外膜的物理性状有助于决定心室压力-容积关系，和间接决定顺应性。正常LV舒张压比其他心腔中的舒张压大，这个大出来的量是LV跨壁压力（transmural pressure）（5～10mmHg）。而较低的心包压力是平均分布于所有心腔的。在伴有心压塞（cardiac tamponade）的心外膜疾病（心包内有液体渗出，压迫心脏。—译者注），随着容积的增加，心外膜腔中的压力也增加，尤其是容积超过200ml时。所以心外膜腔内压力相等于或超过正常的舒张期充盈压。当发生这种情况时，舒张将严重受损。

关于心内膜（endocardium），血管和心内膜的内皮形成“一个连续的组织层”（Li et al.，1993）。目前的意见是，心内膜的内皮细胞具有腔内自我调节（intracavity autoregulation）作用。有人认为，从受牵张的内皮释放内皮素样物质（endocardin），可增加收缩的持续时间（Brutsaert and Andries，1992）。从而，扩张的衰竭中的左室可产生一种自我调节性收缩能性刺激。然而，人们认为，在心力衰竭时，心内膜的内皮也会发生缺陷，例如，这可引起对α_1-肾上腺素收缩能性刺激反应的降低（Li et al.，1993）。目前尚未得到解释的是，若endocardin的性状和内皮素相似，那么，外周正性收缩能效应，而不是血管收缩效应，是怎么能达到的？可能endocardin优先刺激内皮的相邻的乳头肌细胞。

人类心脏疾病的心肌收缩性能

衰竭中的人类心肌（failing human myocardium）的收缩性能受到损害，所以当静脉充盈压充分时，和正常相比，搏出量减少，而血压趋向于下降。心率的增加提供一定的代偿作用，有助于保持心脏输出量，从而保持血压。而且treppe效应（阶梯效应）是丢失了（图12-12），相对于外部功，内部功是增加了（图12-18）。体内环境稳定作用机制（homeostatic mechanism）开始发挥作用，以保持血压（见第16章），但是严重衰竭中的心肌做出这个反应，是以减低功的效率为代价的（Asanoi et al.，1996）。其他缺陷包括对增加的前负荷的反应的损害（图12-25），对β-肾上腺素能性刺激发生反应时，生产cAMP的受损，以及处理细胞内钙的方式的各种缺陷（见第16章）。来自严重衰竭的人类心脏的心肌小梁，对后负荷的增加发生反应，其细胞内的钙瞬变显示异常延长并加重，尽管力的产生是很差的（Vahl et al.，1994）。是否像Schwinger et al.（1994）所说的那样，这里有真正的Frank-Starling反应的缺陷，或是像Holubarsch et al.（1996）声称的那样，明显的缺陷可用膨胀性（distensibility）减低来解释，对此问题仍有争论。根据后一种观点，这里仍有Starling反应，所以可用治疗的办法，使严重的心力衰竭病人的LV充盈压调高，高到足以获得最适Starling曲线，但也不要太高，以致引起肺水肿。其他促进心脏功能的方法，见表12-9。

在主动脉瓣膜疾病（aortic valve disease），主动脉回流引起的容积负荷的增加，和主动脉狭窄的压力负荷，形成鲜明的对照。在主动脉狭窄时，随着横断面积的变窄，动力功显著增加，而随着跨越主动脉瓣的梯度的增加，其压力功也增加。所以，在主动脉狭窄中，由于这两种功的增加，心肌氧需求也增加了。在主动脉回流，由于更大的心室

表 12-9 增加心肌功能的刺激

刺激	生理机制
1. 速率-依赖性效应	
阶梯（treppe）现象	钠泵延迟；钙的进入超过排除速率
2. 负荷依赖性	
前负荷增加	收缩性蛋白对钙的长度依赖性致敏作用
后负荷减少	衰退中的心肌是后负荷依赖的
3. 受体刺激	
β-肾上腺素能（或类似药物）	正性收缩能和松弛能效应；增加钙的进入；增加钙诱导的钙释放；增加钙被 SR 的摄入
α-肾上腺素能	对收缩具有不一贯的效应
血管紧张肽Ⅱ	不定的收缩能效应
内皮素	正性收缩能效应（显著的血管效应）
4. 钠泵抑制	
地高辛	增加钠-钙交换
5. 钙致敏剂	
Levosimendan 及其他	肌钙蛋白 C 对钙的敏感性增加?

容积引起的壁应力的增加（见第 16 章），又由于后负荷的增加，心脏的功和氧需求都增加。后负荷的增加是由于：①增加的搏出量射入动脉树后，伴随的收缩期高血压；②容积负荷引起的壁应力的增加。

总　结

1. **心动周期（cardiac cycle）**　左室（LV）收缩，关闭二尖瓣，从而 LV 腔内的血液，在等容（积）收缩相位被滞留，直到主动脉瓣被力量打开为止，从而，在最大射血相位，血液被射出。随后，LV 舒张。这首先是射血减低的相位，随后，在主动脉瓣关闭以后，为等容舒张，直到左室压力低于左房压力，打开了二尖瓣。快速 LV 舒张期充盈，随后在心房激发收缩前，有一个缓慢的相位（舒张末期，diastasis），此时，心脏已经为再进入（re-enter）一个新的心动周期做好准备。
2. **前负荷和后负荷（preload and afterload）**　前负荷是在舒张期末尾在收缩开始前，对心室的负荷。后负荷是左室抵抗它进行收缩的负荷。
3. **负荷对心肌功能的影响**　当前负荷或后负荷急性增加时，心室动作也增加。这里有二个主要机制。首先，增加的前负荷，可增加心室充盈和舒张末期纤维长度，通过长度依赖性激活作用，促进心肌功能（Starling 定律）。若后负荷增加了，人们提出的机制认为，这可能是通过牵张受体激活作用。
4. **收缩能力或收缩能状态（contractility or inotropic state）**　这个概念是指和负荷无

关的心脏功能的变化，这或是由于胞质溶胶钙的增加（即，在 β-肾上腺能性刺激时）引起的，或是由于心肌原纤维对钙的致敏性（即，对钙-致敏性药物发生反应）所引起的。在临床实践中，对收缩能状态进行测量是不容易的。虽不精确，但确实是实用的负荷依赖性指标，包括用超声波心动描记显示的组分缩短（fractional shortening）和射血组分（ejection fraction）。负荷不依赖性指标（load independent indices）包括收缩末期壁应力，这是很不容易测量的，还有用损伤性方法测量压力-容积环。

5. *压力-容积环*（pressure-volume loops）　收缩能状态（收缩能力，contractility）反映在压力-容积关系上，在收缩能性刺激是，它向左和向上移动。另一方面，舒张末期容积-压力关系是心肌顺应性的指标，在阻性心力衰竭时降低。
6. *舒张功能失调*　收缩能力的降低是心肌收缩衰竭的经典指标，而松弛能状态（舒张的能力）的变化，至少是同等重要的，常在 LV 肥大时发生于收缩异常之前。

复习题（大学生用）

1. Starling 定律说明舒张期纤维长度的增加和收缩力量的增加有关。在细胞水平上，如何解释这个观察？
2. 在调节心肌收缩能力（收缩能状态）方面，钙离子起何作用？
3. 详细描述 β-肾上腺素能刺激的正性收缩能反应中全部的信号系统。
4. 试区别前负荷和后负荷。描述每一种负荷对左室功能的影响。
5. 试举出增加心肌氧需求的主要因素，并举例说明每一种因素是如何发挥作用的。

复习题（进修生用）

1. 什么是心肌壁应力？它是否能解释前负荷和后负荷？它是如何影响心肌氧需求的？
2. 心室的舒张期充盈：描述各期相位和舒张功能失调。
3. 实际上是否有可能不依靠收缩能力的变化区分负荷的各种效应？列出你的答案的理由。
4. 哪一组药物增加心肌 cAMP 水平，对心肌功能预期会有何种效应？在这些反应中，钙有何作用？
5. 何谓阳性松弛能效应（positive lusitropic effect）？当用肾上腺素能刺激获得这个效应时，描述其细胞学机制及涉及的信号系统。

参考文献

1. Asanoi H, Kameyama T, Ishizaka S, et al. Energetically optimal left ventricular pressure for the failing human heart. *Circulation* 1996;93:67–73.
2. Backx PH, ter Keurs HE. Fluorescent properties of rat cardiac trabeculae microinjected with fura-2 salt. *Am J Physiol* 1993;264:H1098–H1110.
3. Belz GG. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drug Ther* 1995;9:73–83.
4. Borow KM. Clinical assessment of contractility in the symmetrically contracting left ventricle: Part 1. *Modern Concepts Cardiovasc Dis* 1988;57:29–34.
5. Braunwald E, Ross Jr J, Sonnenblick EH. In: *Mechanisms of Contraction in the Normal and Failing Heart.* Boston: Little, Brown & Co, 1968.
6. Brutsaert DL, Andries LJ. The endocardial endothelium. *Am J Physiol* 1992;263:H985–H1002.
7. Brutsaert DL, Sys SU, Sillebert TC. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:318–325.
8. Campbell KB, Kirkpatrick RD, Tobias AH. Series coupled non-contractile elements are functionally unimportant in the isolated heart. *Cardiovasc Res* 1994;28:242–251.
9. Carabello BA. Aortic regurgitation in women. Does the measuring stick need a change. *Circulation*

1996;94:2355–2357.
10. Chen C, Rodiguez L, Levine RA. Non-invasive measurement of the time constant of left ventricular relaxation using the continuous-wave Doppler velocity profile of mitral regurgitation. *Circulation* 1992;86:272–278.
11. Chen C, Rodriguez MD, Guerrero JL, et al. Noninvasive estimation of the instantaneous first derivative of left ventricular pressure using continuous-wave Doppler echocardiography. *Circulation* 1991;83:2101–2110.
12. Cory CR, Grange RW, Houston ME. Role of sarcoplasmic reticulum in loss of load-sensitive relaxation in pressure overload cardiac hypertrophy. *Am J Physiol* 1994;266:H68–H78.
13. Douglas PA, Berko B, Lesh M, Reichek N. Alterations in diastolic function in response to progressive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:461–467.
14. Eichhorn EJ, Willard JE, Alvarez L. Are contraction and relaxation coupled in patients with and without congestive heart failure. *Circulation* 1992;85:2132–2139.
15. Frank O. Zur dynamik des Herzmuskels. *Z Biol* 1895;32:370–447.
16. Fuchs F. Mechanical modulation of the Ca^{2+} regulatory protein complex in cardiac muscle. *NIPS* 1995;10:6–12.
17. Gibbs CL. Cardiac energetics. In: Langer GA, Brady AJ (eds). *The Mammalian Myocardium*. New York: Wiley, 1974;105–133.
18. Gilbert JC, Glantz SA. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. *Circ Res* 1989;64:827–852.
19. Hirschfeld S, Meyer R, Korfhagen J. The isovolumic contraction time of the left ventricle. An echographic study. *Circulation* 1976;54:751–756.
20. Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA. In vivo assessment of left atrial contractile performance in normal and pathological conditions using a time-varying elastance model. *Circulation* 1994;89: 1829–1838.
21. Holubarsch C, Hasenfuss G, Schmidt-Schweda S, et al. Angiotensin I and II exert inotropic effects in atrial but not in ventricular human myocardium. An in vitro study under physiological experimental conditions. *Circulation* 1993;88:1228–1237.
22. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue and sarcomere levels. *Circulation* 1996;94:683–689.
23. Hori M, Kitakaze M, Ishida Y, et al. Delayed and ejection increases isovolumic ventricular relaxation rate in isolated perfused canine hearts. *Circ Res* 1991;68:300–308.
24. Kannengiesser GJ, Opie LH, Van der Werff T. Impaired cardiac work and oxygen uptake after reperfusion of regionally ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1979;11:197–207.
25. Koumi S, Arentzen C, Backer C, Wasserstrom A. Alterations in muscarinic K^+ channel response to acetylcholine and to G protein-mediated activation in atrial myocytes isolated from failing human hearts. *Circulation* 1994;90:2213–2224.
26. Laniado S, Yellin EL, Miller H, Frater RW. Temporal relation of the first heart sound to closure of the mitral valve. *Circulation* 1973;47:1006–1014.
27. Legault SE, Freeman MR, Langer A, Armstrong PW. Pathophysiology and time course of silent myocardial ischaemia during mental stress: clinical, anatomical and physiological correlates. *Br Heart J* 1995;73:242–249.
28. Leite-Moreira AF, Gillebert TC. Non-uniform course of left ventricular pressure fall and its regulation by load and contractile state. *Circulation* 1994;90:2481–2491.
29. Li K, Rouleau JL, Calderone A, et al. Endocardial function in pacing-induced heart failure in the dog. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:529–540.
30. Maier SE, Fischer SE, McKinnon GC, et al. Evaluation of left ventricular segmental wall motion in hypertrophic cardiomyopathy with myocardial tagging. *Circulation* 1992;86:1919–1928.
31. McDonald KS, Mammen PPA, Strang KT, et al. Isometric and dynamic contractile properties of porcine skinned cardiac myocytes after stunning. *Circ Res* 1995;77:964–972.
32. Mehta S, Charbonneau F, Fitchett DH. The clinical consequences of a stiff left atrium. *Am Heart J* 1991;122:1184–1191.
33. Morgan JP, Morgan KG. Intracellular calcium and cardiovascular function in heart failure: effects of pharmacologic agents. *Cardiovasc Drug Ther* 1989;3:959–970.
34. Mulieri LA, Leavitt BJ, Martin BJ, et al. Myocardial force-frequency defect in mitral regurgitation heart failure is reversed by forskolin. *Circulation* 1993;88:2700–2704.
35. Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation* 1994;89:2241–2250.

36. Parisi AF, Milton BG. Relation of mitral valve closure to the first heart sound in man. Echocardiographic and phonocardiographic assessment. *Am J Cardiol* 1973;32:779–782.
37. Quinones MA, Gaasch WH, Alexander KJ. Influence of acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man. *Circulation* 1976;53:293–302.
38. Rodriguez EK, Hunter WC, Royce MJ, et al. A method to reconstruct myocardial sarcomere lengths and orientations at transmural sites in beating canine hearts. *Am J Physiol* 1992;263:H293–H306.
39. Schiller NB, Foster E. Analysis of left ventricular systolic function. *Heart* 1996;75(suppl 2):17–26.
40. Schlant RC, Sonnenblick EH. Normal physiology of the cardiovascular system. In: Schlant RC, Alexander RW (eds). *The Heart.* New York: McGraw-Hill, 1994;113–151.
41. Schneider J, Berger HJ, Sands MJ, et al. Beat-to-beat ventricular performance in atrial fibrillation: radionuclide assessment with the computerized nuclear probe. *Am J Cardiol* 1983;51:1189–1195.
42. Schwinger R, Bohm M, Koch A, et al. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. *Circ Res* 1994;74:959–969.
43. Sweitzer NK, Moss RL. Determinants of loaded shortening velocity in single cardiac myocytes permeabilized with α-hemolysin. *Circ Res* 1993;73:1150–1162.
44. Starling EH. In: *The Linacre Lecture on the Law of the Heart.* London: Longmans, Green and Co, 1918.
45. Strang KT, Sweitzer NK, Greaser ML, Moss RL. β-adrenergic receptor stimulation increases unloaded shortening velocity of skinned single ventricular myocytes from rats. *Circ Res* 1994;74: 542–549.
46. Suga H, Hisano R, Hirata S, et al. Mechanism of higher oxygen consumption rate: pressure-loaded vs volume-loaded heart. *Am J Physiol* 1982;242:H942–H948.
47. Udelson JE, Bacharach SL, Canon RO, Bonow RO. Minimum left ventricular pressure during beta-adrenergic stimulation in human subjects. *Circulation* 1990;82:1174–1182.
48. Vahl CF, Bonz A, Timek T, Hagl S. Intracellular calcium transient of working human myocardium of seven patients transplanted for congestive heart failure. *Circ Res* 1994;74:952–958.
49. Villari B, Vassalli G, Monrad ES, et al. Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement. *Circulation* 1995;91:2353–2358.
50. Wiggers CJ. In: *Modern Aspects of Circulation in Health and Disease.* Philadelphia: Lea & Febiger, 1915.
51. Wyman RM, Farhi ER, Bing OHL, et al. Comparative effect of hypoxia and ischemia in the isolated, blood-perfused dog heart: evaluation of left ventricular diastolic chamber distensibility and wall thickness. *Circ Res* 1989;64:121–128.
52. Yamamoto K, Masuyama T, Doi Y, et al. Non-invasive assessment of left ventricular relaxation using continuous wave Doppler aortic regurgitant velocity curve. Its comparative value to the mitral regurgitation method. *Circulation* 1995;91:192–200.
53. Yamamoto K, Redfield M, Nishimura R. Analysis of left ventricular diastolic function. *Heart* 1996;75(suppl 2):27–35.
54. Zhang R, Zhao J, Mandveno A, Potter JD. Cardiac troponin I phosphorylation increases the rate of cardiac muscle relaxation. *Circ Res* 1995;76:1028–1035.

第 13 章

超负荷肥大及其分子生物学

心脏承受过度的工作负荷时，心室肌细胞对这一系列复杂事件做出的反应就是生长。工作负荷系机械性事件（血流动力学负荷，hemodynamic load），必须翻译成为促进生长的生化信号。肥大（hypertrophy）是每一个细胞增大的过程（图 13-1），这和增殖（hyperplasia）不同；增殖是长出了更多的细胞。一旦细胞发生肥大，最初对心肌过度的机械应力就根据 Laplace 定律，朝向正常的方向纠正，从而，壁的厚度加厚以减轻壁应力（见第 16 章）。然而，肥大的心肌的全部特性远不是正常的，特别是舒张功能受损是比较早期的事件。当机械负荷延长了，或超过了一定界限，心肌细胞也可能发生增殖。反之，心脏的非心肌细胞，例如冠状血管树的细胞和间质的细胞，甚至在对超负荷发生反应的早期，就发生肥大和增生（图 13-1）。

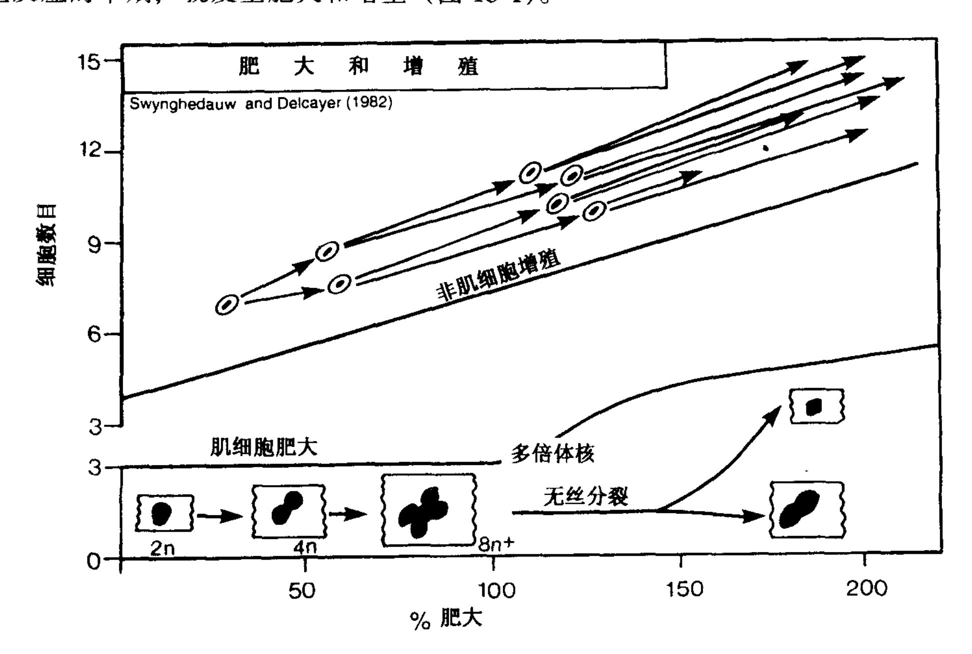


图 13-1 人类心脏超负荷的细胞生长。当发生肥大时，多倍体核变为更为普遍，可以发生无丝分裂。人类心脏在某一临界值水平，肌细胞数目增加的证据系根据 Astorri et al, （1997）和 Linzbach（1952）的结果。注意：非肌细胞在整个的生长范围内都是进行有丝分裂（根据Swynghedauw and Delcayre. Pathobiol Ann 1982；12：137－183）。

肥大也启动心肌基因表达，引起复杂的重编程序反应（reprogramming），出现更多的胚胎表型（fetal phenotype）。

压力诱导的肥大的分期

心肌质量（mass，或团块）随血流动力学负荷而调整，这是心肌的基本特征。在心血管系统，由于生理性活动或病理性变化引起的，血流动力学功能的持续增加，最终都会导致心脏/体重比值的变化。

压力负荷（pressure load）主要使肌细胞体积增大，而不是变长。线粒体数目增加，但相对于细胞总体积却是减少了，而且毛细血管网也可变得不够充分。反之，容积负荷引起肌细胞变长（图 13-2），但线粒体的体积对细胞的比例，仍保持不变。为什么压力和容积负荷对细胞形状会发生不同的效应？这个问题无答案。但是，从目的论的观点看来，在压力负荷时，需要增加细胞的厚度，以减少壁应力（见第 16 章）。在容积负荷时，细胞长度的增加和肌细胞之间的滑动，它们一起使心壁变薄，形成更大的腔体，从而增加顺应性（compliance，或译应变性），减低心壁应力（见第 16 章）。

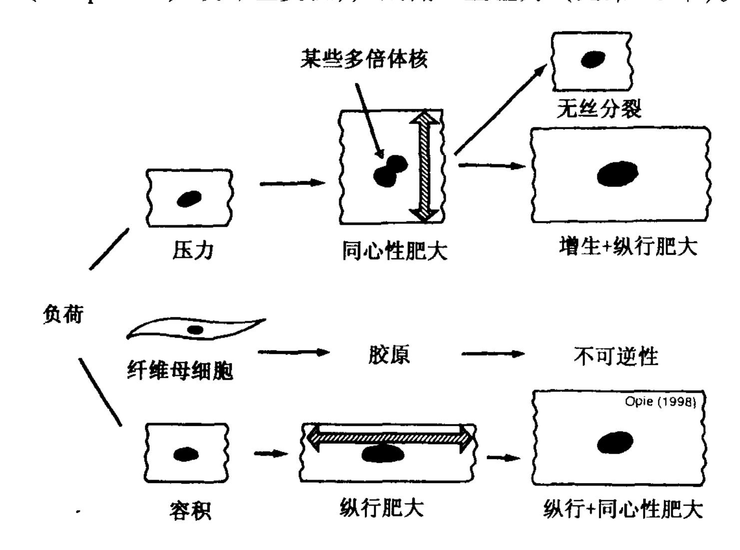


图 13-2　压力负荷和容积负荷。注意：对压力负荷和容积负荷最初反应的区别。但由于代偿性机制的作用最终结果是一样的。

Meerson（1983）把肥大分为三个阶段：

第Ⅰ阶段：发展期，功负荷（workload）超过功输出阶段，这时的功输出，对于心肌的起始质量（团块）是正常的。

第Ⅱ阶段：代偿性肥大期，这时功诱导的心肥细胞的生长，对于增加的功负荷/心脏团块比值进行代偿。虽然总的机械功能看上去是正常的，但用精细的试验可以显示，肌纤维缩短速度下降了，舒张发生延缓和冠状血管储备也减少了。

第Ⅲ阶段：心力衰竭期，由于心脏正常充盈和产生力的能力进行性减低，每单位心肌团块的功输出再次下降。

上述三个阶段的持续时间，以及从一个阶段到下一个阶段的发展，取决于许多变数，在其中超负荷的幅度及其类型是最为重要的因素。一般讲来，急性超负荷引起早发

和快速的代偿性生长以及对新的血流动力学的分子适应。

左室肥大

左室肥大（left ventricular hypertrophy）（LVH），需要和 LV 室壁增厚区别开来（图 13-3）。LVH 意味着 LV 团块相对于身体表面积的增加，这是 LV 质量（团块）指数（LV mass index），其大致的上限为 $125g/m^2$。若 LV 变厚，但不伴有任何 LV 质量指数的增加，这就是同心性再模造作用（concentric remodeling），对这过程尚未完全了解，但这可能是对于轻度压力负荷发生适应的结果。当厚度和质量（团块）都增加时，这就是同心性肥大（concentric hypertrophy），这是持续性压力负荷的结果。当 LV 容积增加，而室壁厚度却不增加时，这就是离心性肥大（eccentric hypertrophy），这是持续性容积负荷的结果。在慢性高血压，可能发生混合型变化。例如，离心性肥大可能伴有较厚的壁，这大概是由于压力和容积负荷这两种作用的结果，例如高血压性心力衰竭。

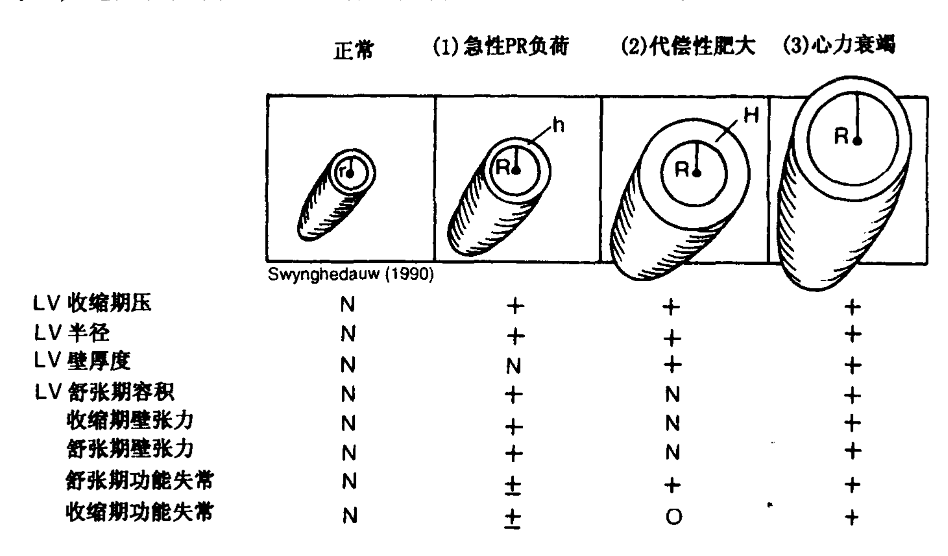


图 13-3 Meerson 三阶段，经过修饰供临床应用。急性血流动力学负荷（第一阶段）引起蛋白合成和代偿性肥大（第二阶段）及发生衰竭以前（第三阶段）。本图显示 Laplace 定律（见图 13-15）和壁应力作为决定基因表达修饰的因子。由于急性压力超负荷诱导的对室壁应力的修饰作用是通过肥大而被纠正的。N：正常；+：增加。根据 Srwynghedauw et al.（1990）。

心脏肥大的分子基础

增生（hyperplasia）是通过核分裂引起的细胞数目的增加，这是胎儿和新生儿期心脏生长的主要机制，也发生于血管的细胞（图 13-1）。随着发育的进行，尤其在妊娠晚期，分裂细胞的数目快速减少，现存的心肌细胞增大，成为心脏增大的一种模式。在生命的最初 3～4 周，心脏内心肌细胞的数目增加一倍。在此之后，心脏正常生长就只有

由现存细胞的增大来完成，所以肌细胞的直径从初生时的 5μm，增加到成年人的12～17μm。有趣的是，各种哺乳动物的心室肌细胞，不管动物的大小，都有相同的直径。所以肌细胞的数目直接根据心脏的大小而变化。蓝鲸鱼比大鼠心脏大约多 10^6 细胞。以前认为正常心肌很少细胞死亡，现在已知，心肌细胞死亡随着年龄而增加，大部分肌细胞和整个机体具有相同的寿命，这个认识是正确的。

蛋白质合成概述

蛋白质合成机制对心肌功负荷（workload），增加发生的反应是惹人注目的（Weber et al.，1987）。在离体心脏，在 2 小时之内就可见 RNA 增加和蛋白质合成全过程，在完整的心脏，这些变化发生于 24 小时之内，于 2 天达高峰。为了能对功负荷的这种反应，需要运用分子生物学的知识。在肥大的发展中，血流动力学的刺激可引起生长信号，这可以在几种不同水平上促进蛋白质的合成，包括形成生长因子，对生长因子受体活性的刺激，增加细胞内效应因子的活性，例如蛋白激酶，还有增强转录因子活性。原癌基因（protooncogenes）对这些过程的几个阶段具有促进作用，这将在后面论述。

现只简略介绍蛋白质合成的整个过程（图 13-4）。两个主要的核酸是 DNA（脱氧核糖核酸）和 RNA（核糖核酸）。具有双螺旋结构的 DNA 是遗传信息的保持者。RNA 是通过转录作用从一部分 DNA 分子上新合成的。相应的 DNA 部分被拷贝或转录为前信使 RNA（premessenger RNA）。这个前信使 RNA 各有相当于 DNA 密码的（外显子，exon）序列和不定长度的非编码片段（包括内含子，intron），后者在形成信使 RNA（mRNA）的加工过程中脱掉。催化从 DNA 形成 RNA 的 RNA 多聚酶（polymerase），它们通过与每一个基因的启动子（promoter）区域结合，启动基因表达。这种结合可被各种因子所调控，包括一些激素受体，它们与基因的启动子部位发生相互反应。mRNA 分子携带着遗传信号到达核糖体（ribosome），这是颗粒状结构，含不同的蛋白分子，包括酶类。成组的核糖体叫多聚核糖体（polysomes）（图 13-4）。mRNA 只是指令核糖体如何组成蛋白合成所需的肽链，肽是被转移 RNA（transfer RNA，tRNA）传送到核糖体的。为了在核糖体上启动蛋白质合成，需要一个起始因子（initiation factor），这种因子也是蛋白质。延长因子（elongation factor）帮助多肽链的增长。在核糖体上，mRNA 把遗传信息翻译到增长着的多肽链上。翻译后事件（posttranslational events）包括组装和储存新制备的蛋白质。这样，血流动力学负荷是一个物理性刺激，经过转换为生化信号，促进基因表达和蛋白合成速率，引起肥大。

DNA 和心脏增大　合成 DNA 的能力，从而形成新的肌细胞的能力，甚至在成年人，也未完全丢失。在某些动物种属，最突出的是灵长类（包括人类在内），DNA 可以复制，从而肌细胞可含有两套以上的染色体（多倍体核，polyploid nuclei），并不需要伴有细胞分裂。代偿性生长伴有细胞核明显向高度多倍体转移（Adler，1976）。Linzbach（1952）认为心脏增大到某一个临界大小以上，可被心细胞的加入而补充，包括多倍核的分裂。当心脏重量增加到大约一倍，达到 500g 时，LV 自由室壁重量约为 250g 时，就可达到这个临界点（Astorri et al.，1977）。在大约这个重量，细胞的直径达到峰值，随后下降，这是因为肌细胞分裂。另一方面，细胞长度继续增长。所以，在非常大的心

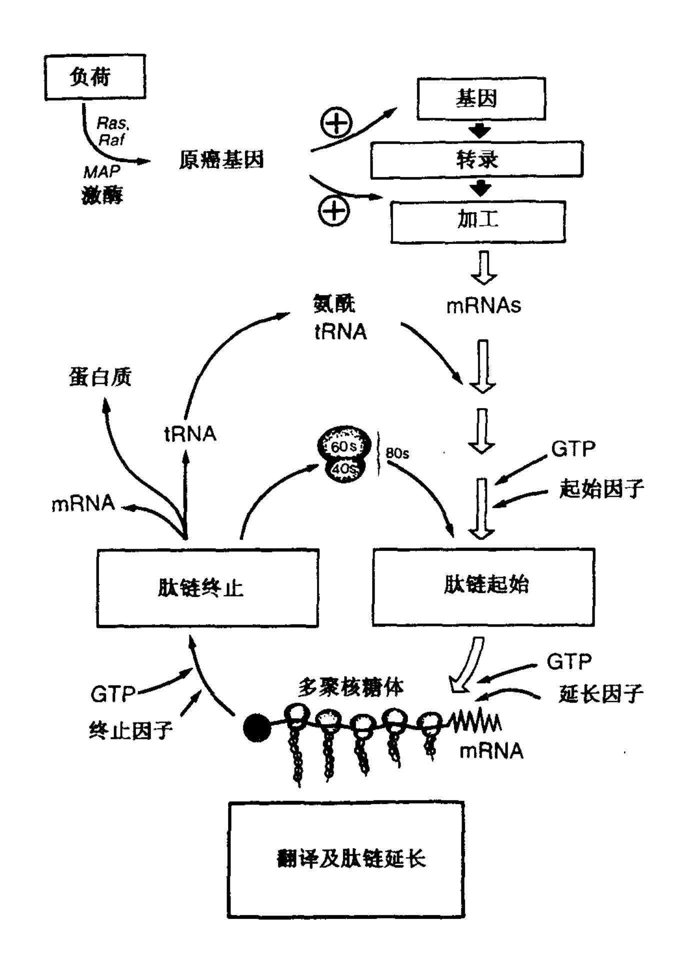


图 13-4 蛋白质合成。机械性超负荷可能的作用部位。根据 Morgan et al.（1979）。+：刺激性部位；－：抑制性部位。

脏，既有肥大也有增生。

肥大时 RNA 的转录　当心脏通过蛋白质合成的急性增加，对血流动力学超负荷发生反应时，RNA 转录、核输送以及积极转录的心肌细胞核糖体都见增加，而蛋白质降解率相对减低（图 13-4）。一个重要的问题是，这是否是由于肥大过程诱发的新的特异性 mRNA，或者这仅仅是已经存在的机制的增幅作用。在大鼠中，由主动脉狭窄引起的肥大，主要是后一种反应（Boheler and Dillmann，1988）。换言之，在肥大时，基本反应是增加已经存在的机制的转换率。但是除此以外，还出现胎儿性表型。

肥大的信号

心脏的大小和个体的血流动力学需求的变化是密切并有效地联系在一起的。功能上的需要——最终要反应在肌球蛋白横桥活性上——必定提供某种生长调节信号。尽管有许多假设，然而血流动力学功能和心肌生长之间的联系问题仍是难以确定的。至少有三种信号系统看来是有关系的（图 13-5）。第一，牵张（stretch）作用通过几种复杂途径

是首要的因素；第二，有一组兴奋剂，例如血管紧张肽Ⅱ型（AⅡ），α_1-儿茶酚胺类和内皮素，它们作用于7次螺旋受体（hepta helical receptors）（7次跨膜螺旋，seven trans membrane spans），和蛋白激酶C（PKC）相连。第三，生长因子类，例如胰岛素样生长因子（insulinlike growth factor，IGF）和转化生长因子（transforming growth factor，TGF），都和受体酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinase，RTK）相连，它们又通过磷酸化作用，使信号进一步向下游传递。

牵张激活信号

心脏过度的前负荷和后负荷，引起肌细胞的牵张。牵张诱发代偿性生长。

细胞骨架的变化是对牵张发生反应的一部分。细胞的微小管网（microtubular network）可能把肌纤维膜上的机械性应力和新蛋白的合成联系起来，因为急性机械超负荷以后，微小管网的密度可见增加。两个组成部分，即桥粒蛋白（desmin）和微管蛋白（tubulin），改变它们的空间取向（spatial orientation）（图13-6），可把牵张的肌纤维膜和核相联系。

若牵张是主要的信号，则在心脏受到最大机械负荷的部位，蛋白合成应当最高。所以在血流动力学超负荷的左室，比无负荷的右室，肌球蛋白的转换率更大（Samarel，1989）。进一步的证据说明，在压力超负荷的心脏，新肌球蛋白同工型V_3（isoform）增加，是在左室，而不是右室（Imamura et al.，1990）。

在等长（isomeric）条件下，改善张力，可以使张力的增加和牵张的增加分开（Peterson and Lesch，1972）。对张力和牵张进行区别是很重要的。牵张可能是在容积超负荷时，纤维延长的主要信号，而张力却是压力超负荷的信号（图13-2）。

牵张激活的离子通道　这些观察可以用牵张激活的离子通道（stretch-activated ion channel）进行解释，这是机械受体（mechanoreceptor）的一个例子。在此之后，会涉及到多种信号。有一种意见认为，牵张通道是通过磷脂酸C与PKC发生联系的（Crozatier，1996；von Harsdorf et al.，1989），最后刺激原癌基因（proto-oncogene）（Komuro et al.，1990）。牵张激活的酪氨酸激酶可介导一个和IGF甚为相似的反应（Kijima et al.，1996）（图13-5）。另外一个意见认为，变形依赖性（deformation -dependent）钠流入，可转变为钙信号，这是通过首先促进钠-钙交换，以后增加细胞内钙所引起的，随后钙又对生长的连锁反应进行调控（图13-5）。此外，牵张似可促进L-钙通道打开，从而进一步增加内部钙浓度（Crozatier，1996）。

若胞质溶胶钙增加是肥大的重要信号，则钙既可介导早期急性收缩能效应，又可在肥大的缓慢过程中起持续性作用。这样的意见和关于血管平滑肌（vascular smooth muscle）（VSM）的意见相联系，这后一种意见认为，有各种因素，包括AⅡ，可促进收缩，也促进肥大（Khairallah and Kanabus，1983；Geisterfer et al.，1988）。这两种肌肉之间另外一个相似的地方是牵张在心肌和血管内可刺激合成生长因子（Tomanek，1990）。钙对于AⅡ的作用也可起允许作用（permissive role）（Sadoshima and Izumo，1993）。

血管紧张肽Ⅱ的释放　离体心脏细胞，对牵张发生反应可释放AⅡ（Sadoshima

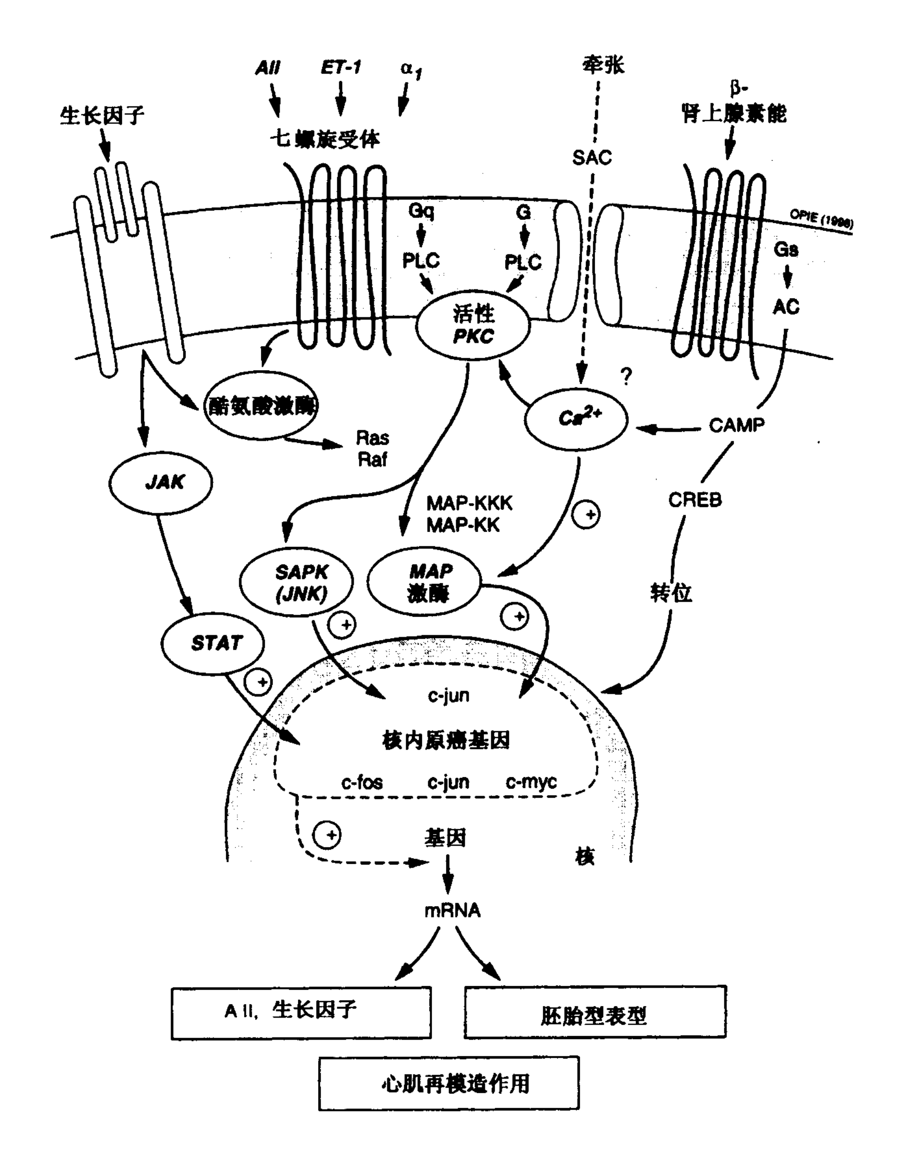


图 13-5　对肥大性刺激发生反应的细胞信号。注意：高度活性的受体后通讯（cross talk，或串话）。为了简明，某些途径被删除。所有受体都和 JAK 联系。AⅡ：血管紧张肽Ⅱ；JAK：Janus 激酶（见 Berk and Corson，Circ Res，1997；80：607）；STAT：信号传递因子和转录激活因子（signal transducers and activators of transcription）；JNK，SAPK，这里 JNK = c-JUN NH_2 末端激酶（c-JUN NH_2-terminal kinase）；SAPK：应力激活的蛋白激酶（stross-activated protein Kinase）（见 kudoh et al；Cire Res，1997；80：139）；ET-1：内应素-1（endothelin-Ⅰ）；α_1：α_1-肾上腺素能活性；SAC：牵张激活的通道（stretch activated channel）；PLC：磷脂酶 C；CREB：环 AMP 反应要素结合蛋白（cyclic AMP-respouse element linding protein）（见 Goldspink and Russell，Circ Res 1994；74：1042）；MAP：促分裂激活的蛋白质（mitogen-activated protein）；MAP：促分裂原激活的蛋白质（mitogen-activatedprotein）；MAP激酶又名ERK（细胞外信号相关的激酶，extracellular signal related kinase）；MAPKK，MAP激酶激酶（MAPKK kinase kinase），又名 MEK，此处 EK = ERK 激酶。

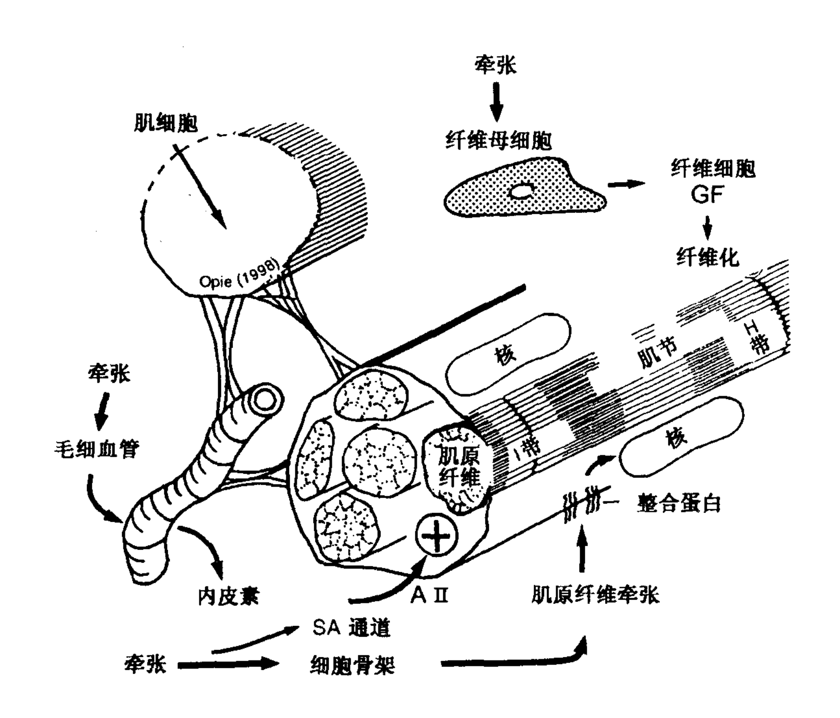


图 13-6 核的压力转导作用。本图显示细胞外基质和心肌细胞核之间的联系。注意：微管蛋白（tubulin）和桥粒蛋白（desmin）在肌纤维膜上的机械性刺激和核内产生新蛋白之间的联系作用。SA：牵张激活的（stretch activated）。根据 Samuel et al.（1990）进行了修饰。

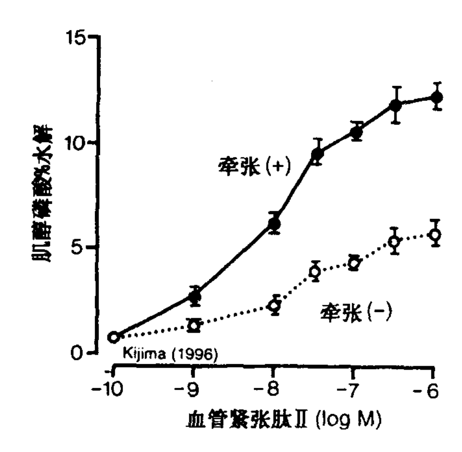


图 13-7 牵张和血管紧张肽Ⅱ。肌醇磷酸（inositol phosphate）对 AⅡ 发生反应时，心肌细胞牵张发生的影响。心肌手牵张达 12h，以后测定 AⅡ 介导的肌醇磷酸的合成。每一个点都代表总量中^{3}H-标记的肌醇磷酸水解的百分数。经美国心脏学会允许，根据 Kijima et al.（1996）。

et al.，1993)。而且，对 AⅡ 引起的信号反应，在牵张时也被促进，所以形成更多的

IP_3（图 13-7）。从而，牵张使细胞对 AⅡ的作用致敏（Kijima et al.，1996）。“在心肌细胞的牵张诱导的适应性反应中，血管紧张肽Ⅱ能满足作为一个中介因子的条件（Sadoshima et al.，1993）。AⅡ似来源于局部内源性肾素-血管紧张肽原-AⅡ系统（renin-angiotensinogen-AⅡ system），这个系统反馈于心肌，以自分泌（autocrine）的方式促进生长。在心脏肥大时，这个系统是上调（upregulate）了的（Kijima et al.，1996）。

牵张和非心肌细胞　可以预期，对于心肌细胞的牵张发生反应而产生的细胞外 AⅡ，可能作用于内皮细胞和 VSM 细胞，以刺激生长（图 13-8）。由于对 AⅡ和牵张的增加发生反应，从内皮细胞释放的内皮素，可进一步促进 VSM 细胞中 PKC 系统的活性，后者是已经被 AⅡ和牵张所刺激了。内皮素和 AⅡ，这二者都可以释放其他生长因子，例如从 VSM 细胞释放 TGF-β，从纤维母细胞释放纤维母细胞生长因子（fibroblastic growth factor）（FGF）。所有这些刺激都可促进基质细胞的生长，例如纤维母细胞，也可引起肌细胞生长，这都是牵张对这些细胞的直接效应之外的附加的效应。从而，牵张

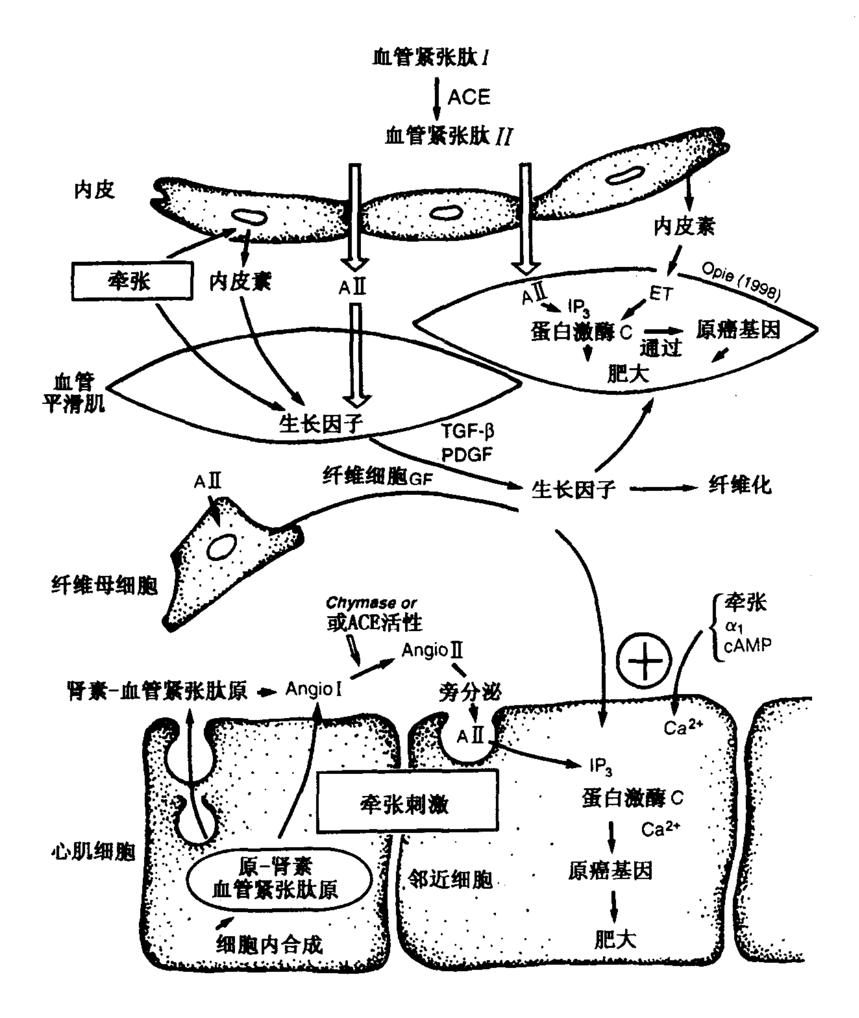


图 13-8　牵张和心肌生长。有一些意见提出多细胞相作用的肾素-血管紧张肽系统问题，其中包括心肌细胞、纤维母细胞、VSM和内皮素。虽然这些系统被认为对于血管和心肌肥大具有重要的调节作用，但对于它们的意义有待证明。

的最终效应，包括直接的和间接的效应，在心脏对增加负荷发生反应时，引起很复杂的动态效应（图 13-8）。

萎缩是牵张的反面 如果牵张促进生长，则肌肉不使用，可促进萎缩。在离体不收缩的心肌细胞，可见肌球蛋白重链生长的抑制作用，肌原纤维变小（Decker et al., 1991)。关键因素可能是收缩活性，它诱发张力的产生。所以，离体的新生动物的心肌细胞，没有牵张和血流动力学的负荷，可见蛋白合成在收缩细胞中比不收缩细胞高(Sharp et al., 1993)。

牵张和张力以外的其他因素 除牵张和张力以外，还有一些其他的生长促进因子。其见证如下述。当束缚胸部使大鼠心脏受到很大负荷时，可见两种类型的蛋白质同工型的 mRNA 的表达增加，一种是肌球蛋白的（β-肌球蛋白重链），另一种肌动蛋白的(α-骨骼肌动蛋白)。然而，其中只有一个，即肌球蛋白同工型，是按照增加的心壁张力分布的，主要见于心内膜下（Schiaffino, 1989)，这个部位的壁张力大概最高。而且，当把胚胎大鼠心室移植于眼前房时，这里完全没有血流动力学负荷，但仍可以激发细胞的增殖和分化（Bishop et al., 1990)。这些研究的焦点，是集中于诱导生长的激素和因子方面的。

血管紧张肽Ⅱ和蛋白激酶 C 在生长中的作用

无论是直接证据或是间接证据，都说明 PKC 和生长有关系。一般讲来，一些兴奋剂，如 AⅡ、内皮素和 α_1-肾上腺素能活性都通过一个七螺旋结构的受体和 G_q 蛋白与 PGC 相联系（图 13-5)，它们也能激活原癌基因（proto-oncogenes）并促进生长。佛波酯（phorbol ester）可直接激活 PKC，也可激活原癌基因和基因表达（Komuro et al., 1988)。在这三种受体兴奋剂中，AⅡ是目前最受人们注意的，这是因为：①它是从离体肌细胞对牵张发生反应是释放的，随后又以自分泌（autocrine）的方式反馈于同样的肌细胞（Sadoshima et al., 1993)；②这种释放伴有 MAP 激酶活性的增加（Yamazaki et al., 1995)；③在心肌细胞和非心肌细胞中，AⅡ刺激在 15 分钟内就可诱导原癌基因(Kent and McDermott, 1996; Sadoshima et al., 1995)；④在新生动物肌细胞中，对牵张发生反应，AⅡ受体发生上调（upgrade）并伴有冠状动脉结扎后存活的肌细胞的生长(Meggs et al., 1993)；⑤对外部压力发生反应，组织肾素-血管紧张肽被上调（Bardy et al., 1996)；和⑥AⅡ也和纤维母细胞的生长有关系（Schorb et al., 1993)。

和 PKC 系统发生相互作用的其他二种兴奋剂中，α_1-肾上腺能性刺激将在下一节讨论，而内皮素在衰竭的心脏中，当它的合成是在心肌中被诱导的时候，它的作用最大(见第 16 章)。

肾上腺素能因子 用不引起高血压的量，用去甲肾上腺素进行慢性灌流，可引起心脏增大，这至少一部分是通过 α_1-受体的刺激引起的。在新生动物组织，这种 α_1 受体的刺激，在作为一种生长因子受体和调节 RNA 转录方面，似起重要的作用（Simpson, 1988)。在成年的心肌，α_1 受体的作用不详，虽然仍有潜在的活性（Kawaguchi et al., 1993)。而且，甚至在 α-阻滞（α-blockade）时，血流动力学负荷也可以诱导肥大(Cooper et al., 1985)。此外，在具有 LVH 的高血压病人，纯粹的 β-阻滞剂（β-blocker

propranolol)，比 α-β 联合阻滞剂 labetalol，在退化性（regressive）LVH 中更为有效（Szlachcic et al.，1990）。

蛋白激酶 A 可能和肾上腺素能反应与 β 受体的联系有关系，而不是和肾上腺素能反应与 α-受体的联系有关系（图 13-5）。当离体大鼠心脏受到机械超负荷时，甚至时间很短，也可见心肌 cAMP 水平的增加，它可以和 cAMP 依赖性蛋白激酶 A 增加的活性相联系，也可以和 CREB 以及蛋白合成率的增加相联系（Xenophontos et al.，1989）。在某些情况下，机械性负荷似可通过直接激活腺苷酸环化酶而起作用。

交换器（exchangers） 钠-质子交换可受 AⅡ和内皮素的刺激，伴有细胞内部碱化作用（alkalinization）（Ito et al.，1997）。随着质子移向外侧，钠移入，钠-钙交换被促进，所以，可以预期细胞内钙增高，以促进生长信号的传递。当有负荷作用于心肌细胞时，钠-钙交换器的 mRNA 可见增加（Kent and McDermott，1996）。

促分裂原激活的蛋白激酶 促分裂原激活的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase）（MAP）是生长连锁反应（growth cascade）中一个重要的酶（Force et al.，1996）。此酶被激活以后，转位进入核内，刺激由原癌基因（proto-oncogenes）介导的立即早期反应（immediate early response）。由于此激酶最终和细胞外生长因子或肽相联系，故又称为细胞外与信号有关的蛋白激酶（extracellular signal-related protein kinase）（ERK）。MAP 激酶只在对另一个激酶，即 MAP 激酶激酶（MAP kinase kinase），发生反应而磷酸化时才是有活性的。这后一个激酶又名 MEK（MAP/MEK）激酶，它又需要另一个激酶才能发生磷酸化，变为有活性的，这另一个激酶被名为 MAP 激酶激酶激酶（MAPKKK），又名 MEKK。所以，这是一个三激酶的连锁反应（Cobb and Goldsmith，1995）。为了限制这个磷酸化连锁反应过度的活性，还存在一些适当的磷酸酶类（phosphatases），现在对此了解尚少。这个连锁反应的主要上游信号是 Ras-Raf，大概还伴有各种其他输入信号。

生长因子及其信号系统

AⅡ等兴奋剂和它们的受体相反应，产生细胞内信号，作用于特异性效应因子，如 PKC。和这个信号传递途径相同，细胞内还有另一种传递途径，与被称为生长因子（growth factors）的可溶性分子发生反应。生长因子这个名词常包括与生长有关的所有的细胞外生长信号，也包括像 AⅡ这种和 PKC 系统发生反应的因子。但是，这个名词特别适用于不和 PKC 发生联系的生长因子，例如 IGF-1、TGF-β、血小板来源的生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）和 FGF。这些生长因子，和胰岛素模型一样，和一个位于膜上的生长因子受体相反应，它们一般也和酪氨酸或丝氨酸-苏氨酸激酶发生联系（见图 11-6）。和这类受体发生反应，刺激细胞内转导蛋白（transducers），例如酪氨酸激酶。后者包括 JAK-STAT（图 13-5），又使各种细胞内蛋白发生磷酸化，从而激活原癌基因和各种核内生长因子。后者包括和 DNA 结合并调节 RNA 转录速率的转录因子（transcription factors）（图 13-4）。

在生长因子受体的下游进行工作的信号系统尚未完全清楚。以 IGF-1 为例，它和胰岛素受体相反应（图 13-5），启动一系列事件，通过被称为 Ras 的早期鸟苷三磷酸

(GTP)结合蛋白，形成Raf，并刺激激活MAP激酶的激酶。PDGF来源于受损的血小板，其对VSM的作用已很清楚，它也可以刺激Raf和MAP激酶（Liao et al.，1996）。对于TGF-β来说，只有某些反应阶段和其他生长因子的相似。

TGF-β是一个有力的大家族，调节许多重要的生长过程（Brand and Schneider，1995；Niehrs，1996）。另外，它们还有其他一些功能，例如免疫抑制作用（immunosuppression）和缺血在灌流性损伤和热休克（heat shock）中的保护作用，对这方面的作用尚不甚了解（Flander et al.，1997）。这个家族的成员和三个受体复合物中的一个细胞外成分相结合，后者通过激活丝氨酸-苏氨酸激酶，把跨膜信号传入细胞内，此激酶再使细胞内蛋白磷酸化。从这个配体-受体相互作用的下游，可涉及几种胞浆信号系统，包括所谓疯狂原癌基因（mad proto-oncogenes），它们被丝氨酸/苏氨酸激酶激活以后，即移入核内，激活以前不甚了解的一组转录因子（Niehrs，1996）。在心脏，这个家族的一个同工型（isoform）TGF-β_1的一个特点是它最终激活（转化）纤维母细胞产生胶原（Sigel et al.，1996）。有假说认为，在心室肥大时，过量的胶原对心肌顺应性（myocardial compliance）有不利影响，引起不可逆性损伤。有趣的是，PDGF和TGF－β_1等生长因子也可以激活与生长有关的其他途径，其中包括PKC（见下面共享的信号系统一节）。

生长激素　生长激素有脑下垂体分泌，可促进肌细胞生长而无纤维化（Cittadini et al.，1996）。细胞内信号传递途径尚未确定，但人们认为可能和胰岛素的途径相似。关于“生长激素”和“生长因子”的名词，它们具有不同的涵义，尽管它们在细胞内信号系统方面可能有相互重叠的地方。在临床上，肢端巨大症（acromegaly）常伴有心脏肥大（cardiomegly）和LV功能不全。生长激素在牵张诱发的肥大中不起作用。

共享的信号系统　乍看起来，通过G_q与PKC发生联系的兴奋剂，如AⅡ，和通过酪氨酸激酶（或丝氨酸-苏氨酸激酶）激活Ras-Raf及其下游效应的兴奋剂之间，似乎是完全不一样的。然而，在心肌中，AⅡ也可激活酪氨酸激酶和MAP激酶（Sadoshima and Izumo，1993）。在VSM，意外地发现是AⅡ激活Raf，而PDGF激活PKC（Liao et al.，1996）。所以，从不甚相干的兴奋剂如AⅡ和PDGF以及它们完全不同的受体开始，看来在信号系统之间有共享的和相互交错的传导途径（van Biesen et al.，1996）。MAP似乎是这些途径中的共同信号，它可能对起源于牵张作用的刺激也发生反应。

对各假说的评价　虽然所有这些假说都代表对大量的实验资料的合理解释，但没有哪一个假说能解释心肌生长的所有方面。心脏可把血流动力学活动翻译为生长信号，而牵张又似和离子通道有关，这些事实都强调机械性受体（mechanoreceptors）的重要性。不但牵张和张力可引起蛋白合成作用增加，而且反之，当这些因子去除以后，心肌就发生萎缩而且生成过度的胶原（Kent et al.，1985）。除牵张以外，显然还涉及到其他因子，其中了解最好的是AⅡ，它大概可以使牵张的作用放大。对肥大性信号发生反应的共同下游信号是MAP-激酶。

原癌基因和基因表达

血流动力学负荷可在这个生长信号连锁反应中的几个阶段上起作用。在大鼠心脏，

400个中有10个心脏mRNA对压力超负荷迅速发生反应，最早可发生于20分钟以内（Komuro et al.，1988）。在胎儿心脏，当生长速率甚高时，也可出现这些mRNA。所以，成年心脏细胞肥大和胎儿细胞分裂之间至少有某些共同点。对血流动力学负荷的早期反应包括原癌基因的增加，例如c-fos和c-myc，和热休克蛋白基因hsp70（heat shock protein gene，hsp70）（Izumo et al.，1988）。根据一般的假说，这些复杂的发现是可以理解的，心肌肥大是模仿其他类型细胞的生长反应（Izumo et al.，1988）。

癌基因（Oncogenes）　是指那些引起肿瘤的基因（希腊文：*onkos*，肿瘤），在人类约100 000个全部基因中，大约有20个。癌基因，或名c-oncs（c＝cellular，细胞，译者注）有ras，myc及其它名称。在正常健康的细胞，包括心脏细胞，也有同样的基因，常名为原癌基因（proto-oncogenes）（希腊文：*protos*，早期形式），因为在某些情况下，它们可以生成致癌的癌基因。在肺部，某些致癌因子，例如吸烟，使这种原癌基因可转化为致癌基因，但在心脏中，原癌基因只有生理功能，而和癌症无关。所以“原癌基因”这个词，有时（不正确地）被癌基因（oncogenes）所代替，缩写为c-oncs。

原癌基因　可以增加生长因子、受体、细胞内信号分子或调节转录作用的蛋白质的活性（Simpson，1988）。原癌基因活性的增加可不因新蛋白合成之需要而引起。因为它们可加速生长过程的早期阶段，故又名立即早期基因（immediate-early genes）。根据它们可能的作用部位，原癌基因可分为三组（Frohlich et al.，1992）。第一组编码生长因子，第二组编码第二信使，第三组（包括c-myc，c-fas和c-jun）编码核蛋白。它们的最终效应取决于它们所操作的细胞和分子的前后关系。例如，原癌基因通过和基因的某些序列相结合，调节mRNA的转录（图13-5）。其他的似为G蛋白。它们“在从细胞表面延伸到核内的调节网络中，是主要的演员”（Simpson，1988）。

原癌基因在肥大中的作用　原癌基因模型强调，可以根据有限数量的关键性的调节性蛋白质或肽，包括生长因子、生长因子受体、转导蛋白质和转录因子，来理解细胞生长的调控作用。这个模型是目前对于心脏超负荷以后基因表达的早期变化最为合理的解释（表13-1）。而且，伴随作用并不等于引起的原因，而且把心肌肥大的蛋白质合成和原癌基因活性增加联系起来的工作，是特别困难的。

表13-1　对持续性压力超负荷发生反应时，生长控制信号、原癌基因和基因发生变化的顺序

负荷开始的时间	反应
30min	立即早期原癌基被诱导（c-fos，c-jun，c-myc，egr-1，hsp70）
6～12h	诱导在正常情况下只在胎儿中表达的基因，收缩性基因包括β-肌球蛋白重链，骨骼α-肌动蛋白，β-原肌球蛋白，非收缩性基因包括ANP和BNP
12～24h	组成型表达基因（constitutively expressed genes）的上调作用，例如肌球蛋白轻链-2，心肌α-肌动蛋白
＞24h	蛋白和mRNA一般含量增加；细胞大小增加，但数目不增加

根据Glennon et al.，Br Heart J. 1995；73：496，得到允许。

热休克蛋白（heat shock proteins）　这些蛋白是由于细胞对一系列非特异性应力

发生反应而产生的，包括急性压力负荷。热休克蛋白，例如 hsp68 和 70（分子量分别为 68 和 70kDa）可帮助心肌细胞经受住并克服这种应力。目前，人们相信，它们的作用在于控制蛋白质的折叠（folding）和去折叠（unfolding）（C 伴侣作用，chaperone function）。

多胺类（polyamines）　是鸟氨酸的衍生物，它刺激与蛋白合成有关的几种酶类。在所有的肥大模型中，多胺在心肌细胞中的含量都增加。

生长抑制因子（growth inhibitors）　在某些系统，生长的某些方面的抑制作用，是为其他方面的进行所需要的。所以，TFG－β 可有抑制作用，例如在血管新生作用（angiogenesis）中（Brand and Schneider, 1995）。硫酸乙酰肝素（heparan sulfate），是见于细胞外基质中的蛋白聚糖（proteoglycan），对心肌和血管肌细胞都有抑制作用，这个临床上应用的密切相关的化合物肝素的作用是相同的（Akimoto et al., 1996）。

肥大时基因表达的改变

扼要重述：主要由于转录过程的刺激作用，蛋白质合成的增加，引起收缩性单位的数目的增加。这样，对压力负荷发生反应，心肌变厚，而心壁应力或张力变小，这样，氧的要求降低，尽管心肌要做额外的功，以克服根据 Laplace 定律增加的后负荷（见第 16 章）。

此外，慢性血流动力学负荷引起基因表达量的变化，所以，(1) 产生不同的蛋白同工型（isoforms）(同工型蛋白质具有相同的功能但轻度不同的分子结构)，和 (2) 发生更为胚胎型的表达，例如，心房利尿钠肽（atrial natriuretic peptide）（ANP）在心室中合成增加。其基本机制尚不清楚。

同工酶（Isoenzymes）：*收缩蛋白的同工型*　肌原纤维缩短的速率（无负荷缩短速度，V_{max}），通过同工型的代替作用而减慢，这可以使心脏以较低的代价，较慢地达到所需的张力（图 13-9）。这种适应作用在小动物中最为明显，例如大鼠，这时肌球蛋白（同工型肌球蛋白，isomyosin）转换为 V_3 型，这是慢的肌球蛋白同工型（图13-10）。同工型又名 αα-MHC（肌球蛋白重链 V_1；myosin heavy chain, V_1）和 ββ-MHC（V_3）。快速诱导编码 ββ-MHC 的 mRNA 是在大鼠中出现新于同工型的之先。

在成年期心室主要为 V_3 型的动物，例如犬、猫、猪和豚鼠，特别是人类，不能发生这样的同工型的改变。在人类，同工型的变化只发生于心房，在正常情况下，主要为 V_1，可以改变为 V_3。可以理解的是，这种变化可帮助心房在其收缩期应付增加的压力负荷。

膜的变化　在人类超负荷的心室不发生同工酶的改变。然而，这里有膜的变化。例如，每单位膜面积的钙通道的数目不发生变化，而细胞却发生肥大。这意味着，产生钙通道的基因使其表达水平受到刺激达到和收缩性结构协同进行的程度。与之相反，β-肾上腺素能受体密度在人类和大鼠都降低，一个解释是，合成 β－受体的基因在肥大时并不被刺激。看起来似乎是，有各种的膜变化，其中有些变化仍有待澄清，但这些变化可部分地解释人类衰退的心脏收缩功能的降低。在实验方面，在离体的肌纤维膜小泡中，或来自衰退心脏的匀浆中，钙摄取率都有降低，Ca^{2+}-ATPase（SR 的钙摄入泵）

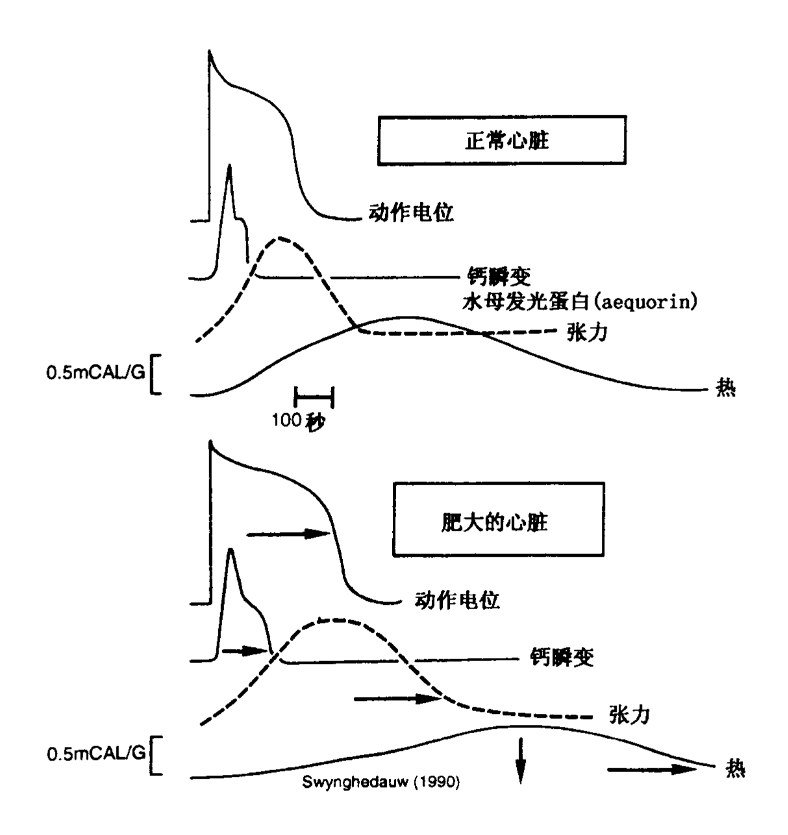


图 13-9 肥大和心脏的性状。兴奋-收缩偶联和热的产生，在肥大的心脏和正常的心脏的对比。肥大心肌中动作电位的延长不是由于内向钙通道任何密度增加引起的。注意：在肥大的心脏，用水母发光蛋白测量的钙瞬变在舒张期见延长，而且生理性收缩的起始速率和生理性舒张期的时间都延长了（Gwathmey and Morgan，1985）。有意见认为，肥大的心脏工作得更为经济，这可以从产热速率的降低看出来。见 Swynghedauw et al.（1990）。

的相对密度下降，Ca^{2+}-ATPase 的 mRNA 水平也见降低（de la Bastie et al.，1990）。钙从肌质网的释放也降低。Swynghedanw（1989）认为，肌质网进行钠-钙交换的 Ca^{2+}-ATPase 的基因表达，以及 β_1-受体的基因表达的减低，可能都是一种适应性变化，有助于使收缩-舒张周期变慢。

动作电位和离子电流的变化　在慢性机械性压力超负荷时，一个恒定的变化是动作电位期限的延长（图 13-9）。这种延长和钙电流的变化并无直接关系，也和通道或二氢吡啶受体（dihydropyridine receptors）相对于肥大程度的变化无关（Charlemagne et al.，1990）。动作电位期限的延长可能由于外向流出的去极化电流 I_{to}的受阻引起的，这是因为这个通道的密度降低了（Tomita et al.，1994）。在压力超负荷的心脏，肥大的心肌具有延长时间的等长收缩，但其峰值较低，相对于钙瞬变（calcium transient）同样的延长，和伴有降低的钙峰值（Bailey and Houser，1993）。这些材料说明，肌质网对钙的集聚和释放速率，在肥大时都降低了（Gwathmey and Morgan，1985）。

T 型钙通道　T 型钙通道在胚胎和新生儿期的心室肌中是正常的，但在成年中则不正常。然而，在肥大时，T 型通道可被诱导（Nuss and Houser，1993）。有假说认为，

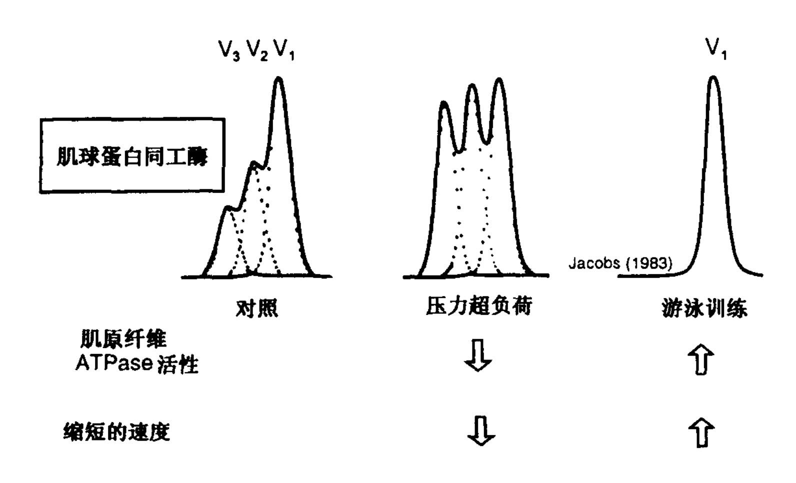


图 13-10 压力和运动。压力超负荷和游泳训练对大鼠肌球蛋白同工酶的影响对比。在大鼠中，游泳训练比奔跑可更好的增加肾上腺素能活性（根据Jacobetal, Adv Myocardiol 1983; 4: 70）。

这样发生的 T-电流可在部分去极化的肥大肌细胞中促进心律不齐。

甲状腺诱导的肥大　心室肌球蛋白同工酶的表达并不是仅受工作负荷的影响。动物的甲状腺状态也是很重要的。在大鼠，甲状腺机能亢进诱导 V_1 型，而甲状腺机能减退诱导 V_3 型。这些变化是由 mRNA 转录所调节的。甲状腺素受体，当被激素刺激时，和编码 α-肌球蛋白重链增强子基因（enhancer gene）部分地结合，激活这些基因的表达。这样引起的心肌肥大，比由于机械诱导的肥大要好，它更能对抗缺血状态（Buser et al., 1990），这大概是因为，冠状循环在甲状腺毒症的心脏是正常或超常的。进一步的理由是，甲状腺素刺激线粒体增大其相对于肌原纤维的大小，从而其产生能量的速度潜在性增高。第三个理由在于，甲状腺素并不造成纤维化，而压力超负荷模型都可造成纤维化（Weber et al., 1989）。另外一方面，过度的代谢状态可导致较高的氧需求，这再和肥大一起，有引起氧失衡的危险（见第 17 章）。

胎儿表型再编程序（fetal phenotype reprogramming）　肥大性反应并不仅只是使心肌变厚，以代偿增加的壁应力。除此之外，原癌基因也可以诱导一些胚胎-胎儿型基因（embryonic-fetal type genes）。例如，心房和脑利尿钠肽（ANP 和 BNP）基因、骨骼肌 α-肌动蛋白、β-肌球蛋白重链基因（Sadoshima et al., 1992）、肌钙蛋白 T 同工型基因（Anderson et al., 1991）和编码内皮素的 mRNA（Sakai et al., 1996）等。这些变化似特别发生于衰竭的心肌。有假说认为，这有助于使循环发生适应，例如，由于 ANP 和 BNP 活性之增加，可增加钠之排放；对内皮素发生反应，可增加外周血管收缩。

肥大心脏的超微结构变化

当心肌发生肥大时，肌细胞的大小明显增加。毛细血管和含有胶原的间质细胞通过增生过程也轻度增加。肌细胞增大主要是细胞直径增大，而细胞长度增加较少，至少对

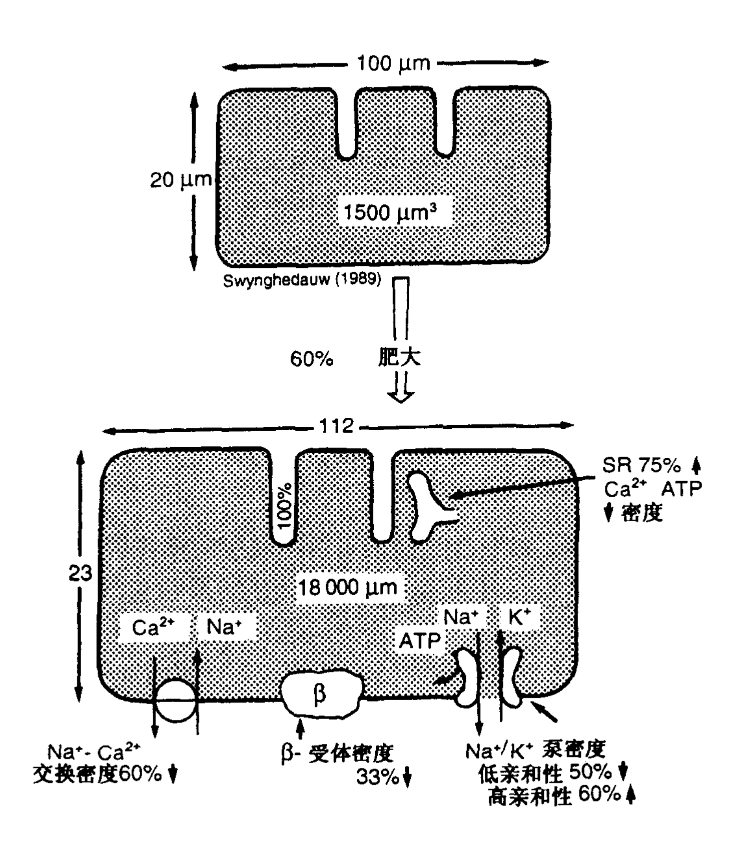


图 13-11 肥大的大鼠心肌细胞和正常细胞的比较。 材料显示的是细胞体积增加 60%的情况。注意：β-受体密度减少，钠-钙交换活性降低，肌质网钙- ATPase 活性降低和高亲和性钠-钾泵密度增加。详情可参阅 Swynghedawn (1989)。SR：肌质网。

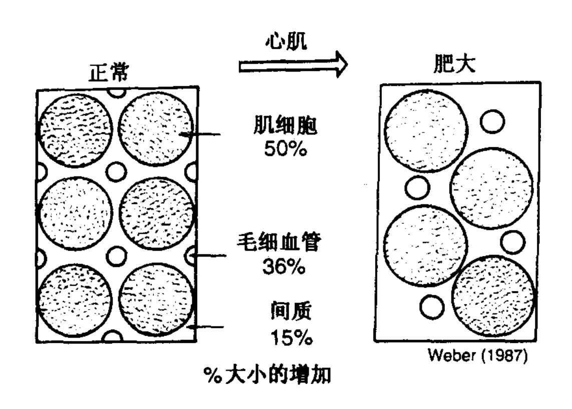


图 13-12 肥大心肌的超微结构。 注意：和毛细血管及细胞间质相比，心肌细胞的大小显示增加。根据 Weber et al, (1987)。

压力超负荷发生反应是如此（图 13-11)。然而，毛细血管表面积基本不变，只有少量增加。因此毛细血管表面积对全部细胞体积之比下降。毛细血管之间的距离也增加，直到

晚期，毛细血管床才能长出来（图 13-12）。这是否能达到正常状态，对此仍有争论。

一些重要的细胞变化有如下述（图 13-12）。当细胞体积增加大约 60％时，β-受体密度（每单位表面积的位点）减低大约 33％，钠-钙交换率减少，肌质网的钙- ATPase 泵的密度也减少。钠-钾泵发生复杂的变化，对之不易理解。在大鼠，低亲和型的活性减少，而高亲和型活性却可增加约 60％（每单位面积的位点）。T-小管的大小和肌质网的表面积都见增加。很可能，这是对肌纤维膜钙泵减少的一种代偿作用。至少肥大细胞的某些变化说明钙释放和摄取的速率减低（β-受体密度减低，钠交换减低和肌质网的钙 ATPase 减低），在大鼠，这些变化还可以加上收缩的异常，后者是肌球蛋白 ATPase 活性减少时出现的。

胶原和间质纤维化

心肌由心肌细胞和结缔组织细胞组成。心肌中胶原的积蓄名曰纤维化（fibrosis）作用。胶原有几种的遗传类型，其中见于心肌者为Ⅰ型和Ⅲ型胶原（Weber et al., 1989）。Ⅰ型是主要的，其拉伸强度（tensile strength）强过钢铁。胶原主要分布于细胞间隙（细胞之间），在 LV 压力超负荷时，其量增加。这里首先是反应性纤维化（reactive fibrosis）作用，可见间质胶质的增加，这又可增加心肌在收缩期和舒张期的僵硬度。前一种增加可改善心肌产生力的能力（Weber et al., 1989），而后一种增加则和弛张速率的受损有关系（Brilla et al., 1991）。若横桥结合胶原（crossbridge binding collagen）和弹力纤维的连接受到一个特异性抑制因子（lathyrogen）的阻碍，则肥大的发生不伴有僵硬度的增加。

有假说认为，胶原的增加，伴有Ⅲ型对Ⅰ型比例的增加，可发生于对各种生长信号刺激的时候，其中最重要的是作用于纤维母细胞的牵张作用（Carver et al., 1991），其次就是 AⅡ、TGF 和 FGF 的作用。此外，Weber 小组强调醛固醇（aldosterone）的可能作用（Brilla et al., 1993）。在细胞水平上，TGF-β_1 作用于纤维母细胞，促进胶原之合成。

血管的重新模造

心室对持续性压力负荷发生反应而进行重新模造（remodeling）和发生肥大，这些反应在动脉血管对高血压发生反应时也同样发生。这样就引起了同样的问题：有多少是由于压力（或牵张）引起的，有多少是由于肾素-血管紧张肽激活的结果？其他生长因子起什么作用？信号系统的情况如何？在主动脉，壁内压力增加刺激局部肾素-血管紧张肽系统，最终产生 AⅡ（Bardy et al., 1996）。动脉组织的血管紧张肽-Ⅰ（AT_1）的受体对牵张和 AⅡ都可以发生反应。压力的增加和 AⅡ都可协同作用，诱导纤连蛋白（fibronectin）的表达，这是主动脉细胞外基质的成分之一。

然而，VSM 中的生长和心肌中不同。其不同在于，增生和肥大都发生于 VSM 生长早期，而在心肌早期反应中，只有肥大（图 13-1）。

作为一种概括，可以认为，生长因子促进增生，而和 PKC 有关的受体兴奋剂则促

进血管肥大。例如，PDGF 引起增生，而 AⅡ则引起肥大（Liao et al.，1996）。然而，受体下游的信号系统差别并不很大，最后都汇集于 MAP 激酶，虽然它们的中间步骤可有某些差别。所以，尚不甚清楚的是，AⅡ和 PDGF 之间的信号究竟有何差别。有假说认为，所有和 PKC 有关的兴奋剂（包括 AⅡ）都可增加胞质溶胶钙和促进血管收缩，伴有壁张力的增加，后者和在心肌细胞中一样，可促进增生。

VSM 的生长可能是向动脉粥样化发展中的一步。和在心肌中一样，原癌基因，例如 c-myc，促进生长。有假说认为，c-myc 可以被下调（downregulation），以防止 VSM 细胞过度生长（Bennett et al.，1994）。

临床应用：左室肥大的退化

LVH 现在被认为是心血管病中独立的危险因素，要牢记在心的一个逻辑概念是，LVH 是向心力衰竭发展的一步，在肥大的心脏中，冠状血管的储备是受到妨害的（见第 16 章）。所以，针对压力超负荷的诱发因素进行治疗是合理的，例如高血压或主动脉瓣狭窄，以及引起容积超负荷的因素，例如二尖瓣或主动脉瓣回流（见第 16 章）。一旦发生 LVH 伴有纤维化，尽管缓解超负荷，但仍不能肯定是否能够恢复正常。

另一个问题是，是否有任何特异性方法，使 LVH 退化（regression）。本章综述的基本资料显示，AⅡ越来越被看作是一个重要的生长促进途径，这就使人们合乎逻辑地设想，临床应用血管紧张肽转换酶（angiotensin converting enzyme，ACE）抑制因子药物使 LVH 退化。这些药物是否和其他抗高血压药物一样，可减少牵张，并从而减少生长？或者它们具有独特的作用？争论的资料说明，低剂量的 ACE 抑制因子能引起 LVH 的退化，而不降低血压。但这些见证着重说明的是，只有收缩压下降时，ACE 抑制因子才能诱导 LVH 退化（Böhm et al.，1995；Brilla et al.，1993；Zierhut et al.，1991）。而且，当对离体心加上负荷时，可以见到蛋白质合成作用，甚至在 AⅡ受体发生阻滞时也是如此（Kent and McDermott，1996）。假若牵张是重要的信号，它首先诱导组织肾素-血管紧张肽上调并释放 AⅡ，则任何其他抗高血压药物（包括利尿药物），使血压下降，减缓 LV 壁的应力，都应当同样有效。对这种争论的回答是，虽然 AⅡ在未被牵张的细胞中，也可以促进生长，但是在牵张细胞中，它的作用要大得多（图 13-7）。所以，无论用什么方法，只要能有效地减低 LV 牵张，就应当是引起 LVH 退化的首选治疗方案。

总　结

1. **机械受体把机械信号**　如长期压力超负荷，转变为生长信号。在这个反应序列中，钙可能是重要的。
2. **蛋白激酶 C（PKC）**　通过磷脂酶 C 和几种重要的兴奋剂相联系，包括血管紧张肽Ⅱ。在这个生长的连锁反应中，进一步的调控步骤包括几个阶段，最后到达促分裂原激活的蛋白激酶（MAP-激酶），它引起进一步的连锁反应。
3. **血管紧张肽Ⅱ**　是重要的与 PKC 相联系的兴奋剂。它在肌细胞对牵张发生反应时

产生，并以自分泌（autocrine）的方式发挥作用，促进细胞生长。然而，在临床方面，为了退化（regression）而选用 ACE 抑制因子的合理性尚未具有坚实的实验性见证。

4. 生长因子　例如胰岛素样生长因子（insulinlike growth factor）（IGF-1）、转化生长因子 β（transforming growth factor β）（TGF-β）及其他因子，和受体联系形成一组，其中包括胰岛素样受体。

5. MAP 激酶　促分裂原（mitogen）激活的蛋白激酶是一个非常的酶，大部分但并不是所有的生长促进途径都汇集在此处。再通过进一步的信号连锁反应，激活原癌基因。

6. 原癌基因　上述各反应之后发生的事件并未完全了解。一部分生化反应是原癌基因激活的增加（又名早期立即基因，early-immediate genes），它在三个水平上加速生长过程：受体、第二信使和核内反应。

7. 同工酶的变化　在小动物，重要的变化是从快速收缩肌球蛋白（V_1）变为慢的一种蛋白（V_3）。在人类未发现这种变化。

8. 离子交换　动作电位的时限延长了，这可能是极化电流 I_{to}抑制的结果。钙瞬变峰值降低，其恢复也延缓。

9. 胚胎型表型　尤其在衰竭的心脏，可见胚胎表型（fetal phenotype）的表达，例如，心室产生心房利尿钠肽，脑利尿钠肽和内皮素的能力。这对于循环衰竭可能是一种保护性变化。

10. 非肌肉细胞　在对负荷发生反应时，心肌细胞基本反应是发生肥大，与心肌细胞不同，毛细血管细胞和细胞外基质在对负荷发生反应时，确实有数目的增加。对转化因子（TGF－β）发生反应时，增加的胶原引起纤维化，当发展到一定程度时，这不但可干扰收缩与舒张功能，而且也可使 LV 肥大变为不可逆性的。

复习题（大学生用）

1. 什么是生长因子？描述肌纤维膜受体和核内合成过程发生联系的信号系统。
2. 描述血管紧张肽Ⅱ受体占据（occupancy）和核内原癌基因发生联系的信号系统。
3. 通讯（Cross talk，或串话）是什么意思？试举例说明。
4. 胞质溶胶钙在调节生长中起何作用？
5. 什么是三个激酶的连锁反应？为什么这个连锁反应的最远端反应对调节生长如此重要？

复习题（进修生用）

1. 肥大与增生有何区别？什么时候和为什么心肌细胞发生增生？
2. 什么是和蛋白激酶 C（PKC）偶联的兴奋剂？在 PKC 和核内反应之间涉及了哪些下游信号？
3. 你是否认为血管紧张肽Ⅱ在对牵张发生反应时，具有特异性作用？若是这样，则利用 ACE 抑制因子治疗左室肥大是否必需的？
4. 何谓血管重新模造（vascular remodeling），其涉及的信号是什么？
5. 心肌纤维化被认为是左心室肥大发展中不可逆阶段。产生纤维化的主要生长信号是什么，利用有治疗活性的药物如何阻断这些步骤？

参考文献

1. Adler CP. DNA in growing hearts of children. Biochemical and cytophotometric investigations. *Beitr Pathol* 1976;158:173–202.
2. Akimoto H, Ito H, Tanaka M, et al. Heparin and heparan sulfate block angiotensin II-induced hypertrophy in cultured neonatal rat cardiomyocytes. A possible role of intrinsic heparin-like molecules in regulation of cardiomyocyte hypertrophy. *Circulation* 1996;93:810–816.
3. Anderson PWA, Malouf NN, Oakeley AE, et al. Troponin T isoform expression in humans. A comparison among normal and failing adult heart, fetal heart and adult and fetal skeletal muscle. *Circ Res* 1991;69:1226–1233.
4. Astorri E, Bolognesi B, Colla B, et al. Left ventricular hypertrophy: a cytometric study on 42 human hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1977;9:763–775.
5. Bailey BA, Houser SR. Sarcoplasmic reticulum-related changes in cytosolic calcium in pressure-overload-induced feline LV hypertrophy. *Am J Physiol* 1993;265:H2009–H2016.
6. Bardy N, Merval R, Benessiano J, et al. Pressure and angiotensin II synergistically induce aortic fibronectin expression in organ culture model of rabbit aorta. Evidence for a pressure-induced tissue renin-angiotensin system. *Circ Res* 1996;79:70–78.
7. Bennett MR, Evan GI, Newby AC. Deregulated expression of the c-myc oncogene abolishes inhibition of proliferation of rat vascular smooth muscle cells by serum reduction, interferon-γ, heparin and cyclic nucleotide analogues and induced apoptosis. *Circ Res* 1994;74:525–536.
8. Bishop SP, Anderson PG, Tucker DC. Morphological development of the rat heart growing in oculo in the absence of hemodynamic work load. *Circ Res* 1990;66:84–102.
9. Boheler KR, Dillmann WH. Cardiac response to pressure overload in the rat: the selective alteration of in vitro directed RNA translation products. *Circ Res* 1988;63:448–456.
10. Böhm M, Castellano M, Agabiti-Rosei E, et al. Dose-dependent dissociation of ACE-inhibitor effects on blood pressure, cardiac hypertrophy, and β-adrenergic signal transduction. *Circulation* 1995;92:3006–3013.
11. Brand T, Schneider MD. The TGFβ superfamily in myocardium: ligands, receptors, transduction and function. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:5–18.
12. Brilla C, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension. Role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. *Circ Res* 1991;69:107–115.
13. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:563–575.
14. Buser PT, Wikman-Coffelt J, Wu ST, et al. Postischemic recovery of mechanical performance and energy metabolism in the presence of left ventricular hypertrophy. A 31P-MRS study. *Circ Res* 1990;66:735–746.
15. Carver W, Nagpal ML, Nachtigal M, et al. Collagen expression in mechanically stimulated cardiac fibroblasts. *Circ Res* 1991;69:116–122.
16. Charlemagne D, Mayoux E, Scamps F, et al. Ion channels in the hypertrophied myocardium: electrophysiological studies and molecular aspects. In: Swynghedauw B (ed). *Research in Cardiac Hypertrophy and Failure.* London: INSERM/John Libbey Eurotext, 1990;199–211.
17. Cittadini A, Stromer H, Katz SE, et al. Differential cardiac effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the rat. A combined in vivo and in vitro evaluation. *Circulation* 1996;93:800–809.
18. Cobb MH, Goldsmith EJ. How MAP kinases are regulated. *J Biol Chem* 1995;270:1483–1486.
19. Cooper G, Kent RL, Uboh CE, et al. Hemodynamic versus adrenergic control of cat right ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 1985;75:14843–14846.
20. Crozatier B. Stretch-induced modifications of myocardial performance: from ventricular function to cellular and molecular mechanisms. *Cardiovasc Res* 1996;32:25–37.
21. de la Bastie D, Levitsky D, Rappaport L, et al. Function of the sarcoplasmic reticulum and expression of its Ca^{2+}-ATPase gene in pressure overload-induced cardiac hypertrophy in the rat. *Circ Res* 1990;66:554–564.
22. Decker ML, Behnke-Barclay M, Cook MG, et al. Morphometric evaluation of the contractile apparatus in primary cultures of rabbit cardiac myocytes. *Circ Res* 1991;69:86–94.
23. Flanders KC, Bhandiwad AR, Winokur TS. Transforming growth factor-β block cytokine induction

of catalase and xanthine oxidase mRNA levels in cultured rat cardiac cells. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29:273–280.
24. Force T, Pombo CM, Avruch JA, et al. Stress-activated protein kinases in cardiovascular disease [Mini Review]. *Circ Res* 1996;78:947–953.
25. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, et al. The heart in hypertension [Review]. *N Engl J Med* 1992;327:998–1008.
26. Geisterfer AAT, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 1988;62:749–756.
27. Gwathmey JK, Morgan JP. Altered calcium handling in experimental pressure-overload hypertrophy in the ferret. *Circ Res* 1985;57:836–843.
28. Imamura S, Matsuoka R, Hiratsuka E, et al. Local response to cardiac overload on myosin heavy chain gene expression and isoenzyme transition. *Circ Res* 1990;66:1067–1073.
29. Ito N, Kagaya Y, Weinberg EO, et al. Endothelin and angiotensin II stimulation of Na^+-H^+ exchange is impaired in cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 1997;99:125–135.
30. Izumo S, Lompre A-M, Matsuoka R, et al. Myosin heavy chain messenger RNA and protein isoform transitions during cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 1987;79:970–977.
31. Izumo S, Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Protooncogene induction and reprogramming of cardiac gene expression produced by pressure overload. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:339–343.
32. Kawaguchi H, Sano H, Iizuka K, et al. Phosphatidylinositol metabolism in hypertrophic rat heart. *Circ Res* 1993;72:966–972.
33. Kent RL, McDermott PJ. Passive load and angiotensin II evoke differential responses of gene expression and protein synthesis in cardiac myocytes. *Circ Res* 1996;78:829–838.
34. Kent RL, Uboh CE, Thompson EW, et al. Biochemical and structural correlates in unloaded and reloaded cat myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:153–165.
35. Khairallah PA, Kanabus J. Angiotensin and myocardial protein synthesis. In: Tarazi RC, Dunbar JB (eds). *Perspectives in Cardiovascular Research.* New York: Raven, 1983;337–347.
36. Kijima K, Matsubara H, Murasawa S, et al. Mechanical stretch induces enhanced expression of angiotensin II receptor subtypes in neonatal rat cardiac myocytes. *Circ Res* 1996;79:887–897.
37. Komuro I, Kaida T, Shibazaki Y, et al. Stretching cardiac myocytes stimulates proto-oncogene expression. *J Biol Chem* 1990;265:3595–3598.
38. Komuro I, Katoh Y, Kaida T, et al. Mechanical loading stimulates cell hypertrophy and specific gene expression in cultured rat cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1991;266:1265–1268.
39. Komuro I, Kurabayashi M, Takaku F, Yazaki Y. Expression of cellular oncogenes in the myocardium during the developmental stage and pressure-overloaded hypertrophy of the rat heart. *Circ Res* 1988; 62:1075–1079.
40. Liao D-F, Duff JL, Daum G, et al. Angiotensin II stimulates MAP kinase kinase kinase activity in vascular smooth muscle cells. Role of Raf. *Circ Res* 1996;79:1007–1014.
41. Linzbach AJ. Die Anzahl der Herzmuskelkerne in normalen, uberlasteten, atrophischen und mit Corhomon behandelten Herzkammern. *Z Kreislaufforsch* 1952;41:641–658.
42. Meerson FZ. The failing heart. In: Katz AM (eds). *Adaptation and Deadaptation.* New York: Raven, 1983.
43. Meggs LG, Coupet J, Huang H, et al. Regulation of angiotensin II receptors on ventricular myocytes after myocardial infarction in rats. *Circ Res* 1993;72:1149–1162.
44. Morgan HE, Rannels DE, McKee EE. Protein metabolism of the heart. In: Berne R (ed). *Handbook of Physiology: Circulation.* Washington, DC: American Physiology Society, 1979;845–871.
45. Niehrs C. Mad connection to the nucleus. *Nature* 1996;381:561–562.
46. Nuss HB, Houser SR. T-type Ca^{2+} current is expressed in hypertrophied adult feline left ventricular myocytes. *Circ Res* 1993;73:777–782.
47. Peterson MB, Lesch M. Protein synthesis and amino acid transport in the isolated rabbit right ventricular papillary muscle. Effect of isometric tension development. *Circ Res* 1972;31:317–327.
48. Sadoshima J, Qui Z, Morgan J, Izumo S. Angiotensin II and other hypertrophic stimuli mediated by G protein-coupled receptors activate tyrosine kinase, mitogen-activated protein kinase and 90-kD S6 kinase in cardiac myocytes. The critical role of Ca^{2+}-dependent signalling. *Circ Res* 1995; 76:1–15.
49. Sadoshima J-I, Izumo S. Signal transduction pathways of angiotensin II-induced c-fos gene expression in cardiac myocytes in vitro. Roles of phospholipid-derived second messengers. *Circ Res* 1993;

73:424–438.
50. Sadoshima J-I, Jahn L, Takahashi T, et al. Molecular characterization of the stretch-induced adaptation of cultured cardiac cells. An in vitro model of load-induced cardiac hypertrophy. *J Biol Chem* 1992;267:10551–10560.
51. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Autocrine release of angiotensin-II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 1993;75:977–984.
52. Sakai S, Miyauchi T, Kobayashi M, et al. Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure. *Nature* 1996;384:353–355.
53. Samarel AM. Regional differences in the in vivo synthesis and degradation of myosin subunits in rabbit ventricular myocardium. *Circ Res* 1989;64:193–202.
54. Samuel JL, Schiaffino S, Rappaport L. Myocardial cells: early changes in the expression and distribution of proteins or their mRNAs during the development of myocardial hypertrophy in the rat. In: Swynghedauw B (ed). *Research in Cardiac Hypertrophy and Failure*. London: INSERM/John Libbey Eurotext, 1990;277–292.
55. Schiaffino S, Samuel JL, Sassoon D, et al. Nonsynchronous accumulation of alpha-skeletal actin and beta-myosin heavy chain mRNAs during early stages of pressure-overload-induced cardiac hypertrophy demonstrated by in situ hybridization. *Circ Res* 1989;64:937–948.
56. Schorb W, Booz GW, Dostal DE, et al. Angiotensin II is mitogenic in neonatal rat cardiac fibroblasts. *Circ Res* 1993;72:1245–1254.
57. Sharp WW, Terracia L, Bork TK, Samarel AM. Contractile activity modulates actin synthesis and turnover in cultured neonatal rat heart cells. *Circ Res* 1993;73:172–183.
58. Sigel AV, Centrella M, Eghbali-Webb M. Regulation of proliferative response of cardiac fibroblasts by transforming growth factor-β_1. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1921–1929.
59. Simpson PC. Role of proto-oncogenes in myocardial hypertrophy. *Am J Cardiol* 1988;62:13G–19G.
60. Swynghedauw B. Remodelling of the heart in response to chronic mechanical overload. *Eur Heart J* 1989;10:935–943.
61. Swynghedauw B, Moalic JM, Delcayre C. The origins of cardiac hypertrophy. In: Swynghedauw B (ed). *Research in Cardiac Hypertrophy and Failure*. London: INSERM/John Libbey Eurotext, 1990; 23–50.
62. Szlachcic J, Hall WD, Tabau JF, et al. Left ventricular hypertrophy reversal with labetalol and propanolol: a prospective, randomized, double-blind study. *Cardiovasc Drug Ther* 1990;4:427–434.
63. Tomanek RJ. Response of the coronary vasculature to myocardial hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:528–533.
64. Tomita F, Bassett AL, Myerburg RJ, Kimura S. Diminished transient outward currents in rat hypertrophied ventricular myocytes. *Circ Res* 1994;75:296–303.
65. van Biesen T, Luttrell LM, Hawes BE, Lefkowitz RJ. Mitogenic signalling via G protein-coupled receptors. *Endocr Rev* 1996;17:698–714.
66. von Harsdorf R, Lang RE, Fullerton M, Woodcock EA. Myocardial stretch stimulates phosphatidylinositol turnover. *Circ Res* 1989;65:494–501.
67. Weber KT, Clark WA, Janicki JS, Shroff SG. Physiologic versus pathologic hypertrophy and the pressure-overloaded myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(suppl 6):37–49.
68. Weber KT, Jalil JE, Janicki JS, Pick R. Myocardial collagen remodeling in pressure overload hypertrophy. *Am J Hypertension* 1989;2:931–940.
69. Xenophontos XP, Watson PA, Chua BHL, et al. Increased cyclic AMP content accelerates protein synthesis in rat heart. *Circ Res* 1989;65;647–656.
70. Yamazaki T, Komuro I, Kudoh S, et al. Angiotensin II partly mediates mechanical stress-induced cardiac hypertrophy. *Circ Res* 1995;77:258–265.
71. Zierhut W, Zimmer H-GM, Gerdes AM. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on pressure-induced left ventricular hypertrophy in rats. *Circ Res* 1991;69:609–617.

第五部分

血液循环

第 14 章

血压和外周血循环

心血管的稳定状态是由神经和激素系统和谐的相互作用来保持的。

T. D. Giles, 1990

动脉血压（通常缩写为血压，blood pressure，BP）是通过直接动脉穿刺严格测定的峰值血压和通过的血压。这是用毫米汞柱（mmHg）表示的收缩和舒张压的数值，但这不能认为是生理数值，因为，这种损伤性（invasive）监测是在异常情况下不能实行的方法。但是利用脉张力计和听诊器，用 Korotkoff 第一音作收缩压，所有声音的消失作为舒张压，这个方法的精确性稍低，但可行，是标准方法。在生理学上，BP 有明显的变动，早晨高，夜间低（见图 1-9），但已经确定了一些限度。当 BP 持续增高，日间大部分时间测得的数字超过 140/90mmHg 时，这种情况就名曰高血压。由于 BP 是如此重要的心血管功能的调节因素，又是疾病的指标，所以这里应当强调的是，BP 对一些暂时事件发生反应时，例如运动锻炼和情绪变化，其数值可以发生很大的差别。

血压调控的生理学

血压的调控是通过复杂的，相互重叠的机制进行的，它们相互作用，在广泛的各种情况下，作出适当的反应。动脉 BP 虽然日间可发生很大的变化，但它是受到严格控制的（图 14-1）。应当记住：

$$BP = CO \times PVR$$

随着心输出量（cardiac output，CO）增加（例如在运动锻炼时），外周血管阻力（peripheral vascular resistance，PVR）降低，可防止血压过度升高。这在几分钟和几小时内对 PVR 的急性调控，是主要通过以下机制完成的：(1) 神经元调节（neuronal regulation），通过压力受体和自主性反射，对每分钟血液循环的 BP 变化，发生快速反应，和（2）通过局部代谢因子，例如氧化氮（NO）和腺苷，以及通过改变肾上腺素能或胆碱能信号的发出，调节外周血管的张力。对于几天和几周的长期 BP 调控，更多地依靠调节血量和肾脏因子，例如肾素-血管紧张肽系统，使 PVR 的变化是 BP 公式中的主要调节因子。

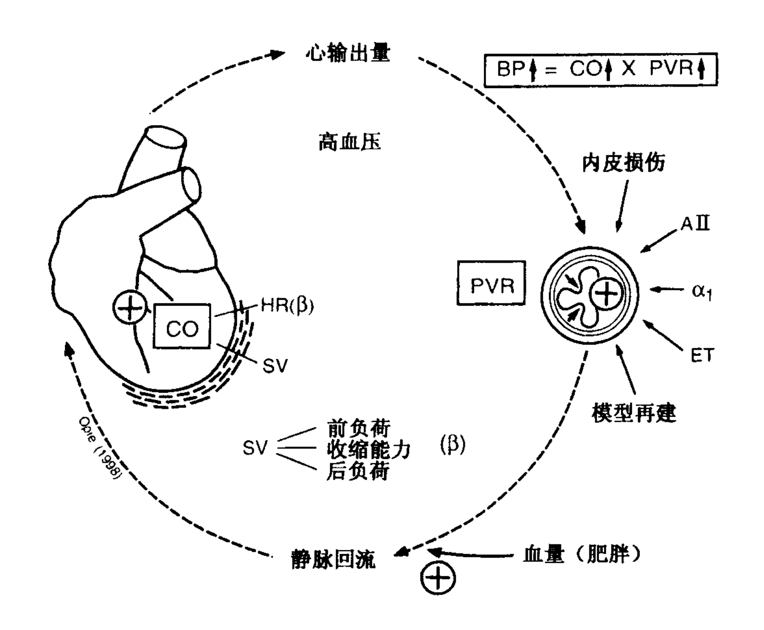


图 14-1 高血压的基本机制。在年轻的高血压病人，心输出量（CO）一般增加，而在老年病人，是全身血管阻力（systennic vascular resistance）(SVR)（但在正文中，名曰 PVR。—译者注）增加（见图 14-2）。SV：心搏出量；HR：心率；$α_1$：$α_1$-肾上腺素能；ET：内皮素。

自主性调控和压力反射

血管运动中枢（vasomotor center）位于脑底，收集汇总来自身体的信号，通过血管收缩纤维或舒张纤维，把传出冲动传给动脉。传入血管运动中枢的某些输入兴奋，起源于主动脉弓壁和颈内动脉起始部的压力受体（baroreceptors）。通过这个途径，循环的高压部分受到经常性监控，从而 BP 可以得到调节。同样地，也有低压受体。高压和低压受体都对牵张发生反应。

压力受体 压力受体，或名曰高压受体，位于循环的动脉侧，在颈动脉窦（carotid sinus）和主动脉弓（图 14-2）。虽然名曰压力受体（希腊文：*baros*，重量），但它们是牵张受体，对血管的膨胀发生反应，而不是对压力发生反应。这些机械性受体形成防止急性高血压或低血压的第一道防线，调节迷走神经张力和交感神经外向传递，对抗受体的输入水平。这些压力受体既对压力-诱导的牵张-介导的血管变形发生反应，也对持续性血压变化发生持续性反应。压力反射的传入通过迷走神经和舌咽神经到达延髓孤束核（nucleus tractus solitarius），这是延髓血管运动中枢的一个组成部分。来自这些受体的冲动都是抑制性的。所以，对高血压作出反应时，压力反射增加神经传导，到达血管运动中枢，从而抑制交感神经的输出和增加迷走神经张力。自主性输出的这些变化，引起心率，收缩能力（contractility）和心输入量的降低，并诱导 PVR 的降低。所以，急性血压增加，可诱发自我纠正的变化。

对急性低血压（hypotension）发生反应时，压力受体的膨胀压降低，引起兴奋释放

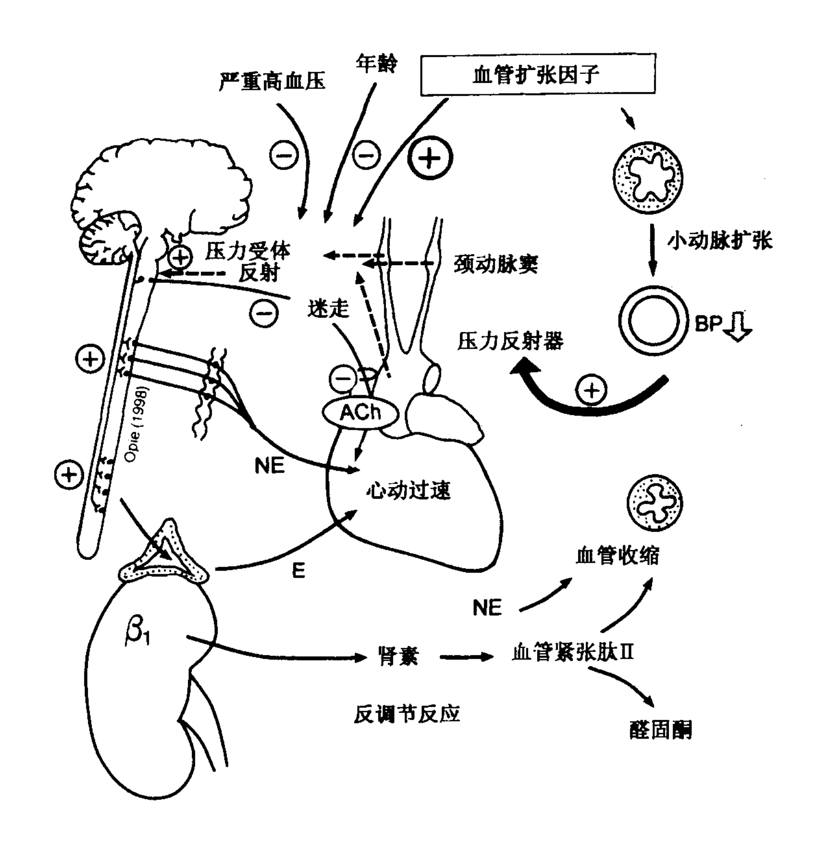


图 14-2 高压受体和压力反射。对急性药物诱导的血管扩张和低血压发生反应，压力反射抑制迷走性输出并刺激肾上腺素能输入，以介导反调节作用（counter-regulation）和血管收缩。关于高血压的效应，见图 2-1。

的频率降低，减少对血管运动中枢输送的信号，引起交感神经输出增加和迷走神经张力的抑制。α-介导的反射反应将增加心率和收缩能力，从而增加心输出量。α-介导的PVR增加，同时也有助于提高BP。

在痛苦或心理性刺激之后，有时BP急性下降，这大概是从更高的中枢，例如下丘脑和大脑皮质传出的对血管运动中枢的抑制性刺激引起的。增加BP的兴奋性刺激，来自颈动脉体和主动脉的化学受体、等长锻炼的肌肉、痛觉通道和来自更高的中枢。任何这样的BP改变，都可以自动地诱导压力反射，逆转血压，使之正常。

低压受体 在血压循环的静脉侧，容积的膨胀可被心肺受体（cardiopulmonary receptors）所感知，这是位于心房、肺动脉和心室内膜的牵张受体（图 14-3）。这些受体主要是对心脏的静脉这一侧的充盈容积的变化发生反应（Giles，1990；Roddie and Shepherd，1958）。这样，血液容量的增加（例如通过输液）沿迷走传入纤维，输送信号进入大脑，抑制交感性输出，并减少肾素的释放（Mancia et al，1975）。这种抑制信号的作用是降低PVR和缓解BP的增加。所以，在运动锻炼开始时，根据Starling定律，静脉回流增加，心输出量也增加，此时PVR的降低有助于避免BP过大的增加。

班布里奇反射（Bainbridge reflex，或译静脉心脏反射） 这个反射对增加的心房压力发生反应，增加心率（图 14-3），这是由位于心房和肺静脉结合处的牵张受体介

导的（Kappagoda et al，1979)。其结果是，静脉回流的增加，不仅根据 Starling 定律增加搏出量，而且也增加心率，以增加心输出量。在某些情况下，例如横卧休息而清醒的犬，这种心率效应对于容积灌流引起的所有心输出量的增加都有关系（Vatner and Boettcher，1978)。在正常情况下，对直立姿势的运动锻炼发生反应，Starling 定律和心率效应都很重要。不论是那种机制，心输出的增加，可增加 BP，这可诱发抑制性压力反射，使心率减低，特别是因为心肺反射也促进迷走活性。但这个预期的心率减低不会发生，因为当由于容积灌流使心房压力增加时，压力反射的敏感性降低了（Vatner et al，1975)。总的结果是心输出增加，伴有心动过速，而血压的增加比预期要少。

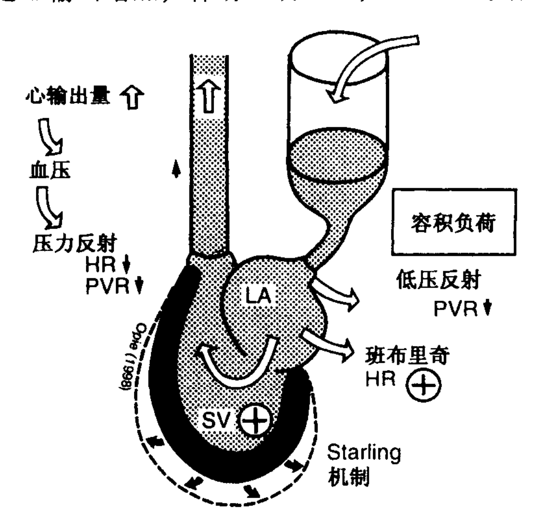


图 14-3 低压和班布里奇（Bainbridge）反射。 对容积负荷发生反应时发生。注意：当BP增加时，高压压力反射作用可减低心率（HR）和 PVR。

外周血管阻力的综合性调控 必须料想的是，压力反射和低压受体只诱发反射性自主性变化。肾脏的反应也很重要。当交感性输入减少时，肾脏的反应是少释放肾素，从而削弱血管紧张肽介导的血管收缩。当交感性输出增加时，则发生相反的结果。例如，在站立时，PVR 反射性增加，使 BP 恢复到正常范围。这种增加是通过下述因素获得的：(1) 由于压力反射激活的结果引起的血管收缩性 α_1-肾上腺素能受体的反射性刺激，和（2）刺激肾素从肾脏释放，这是由于低肾动脉压和 β_1 肾上腺素能介导的效应引起的，它们是低压反射所促进的。与此相反，若 BP 升得太高，例如寒冷引起了血管收缩时，其保护机制包括：(!) 压力反射性抑制肾上腺能系统，和（2）内皮对 BP 的调节作用。假若内皮正常，BP 升高，增加剪切力，这可以引起释放血管舒张性 NO。在内皮发生损伤时（反复的 BP 增高)，对内皮的刺激，可释放血管收缩性内皮素。

血压的神经体液调节

肾素-血管紧张肽系统 血管紧张肽Ⅱ（AⅡ）是强力的血管收缩因子，是相互协调的神经体液连锁反应的最终产物，这个反应对体液和电解质平衡、血量和 BP 调节

有重要作用。第一个事件是从肾脏的肾小球旁器（juxtaglomerular apparatus）释放肾素（图 14-4）。肾素是一种糖蛋白酶，它催化血管紧张肽原（angiotensinogen）转变为血管紧张肽 I，后者又通过血管紧张肽转换酶（angiotensin-converting enzyme）（ACE）转变为 AII，主要见于内皮细胞。肾脏对三类刺激发生反应释放肾素：β_1-肾上腺素能刺激的增加；肾动脉压的降低（低血压）和钠的小管再吸收的减少，例如，对低钠食品或利尿治疗发生反应时（图 14-4）。肾素释放的抑制来自 AII 的负反馈作用。它也可刺激醛固酮从肾上腺皮质释放，从而增加肾内钠的再吸收和减少肾素的释放。血管紧张肽 III 是 AII 的主要代谢产物，其血管收缩作用较低。

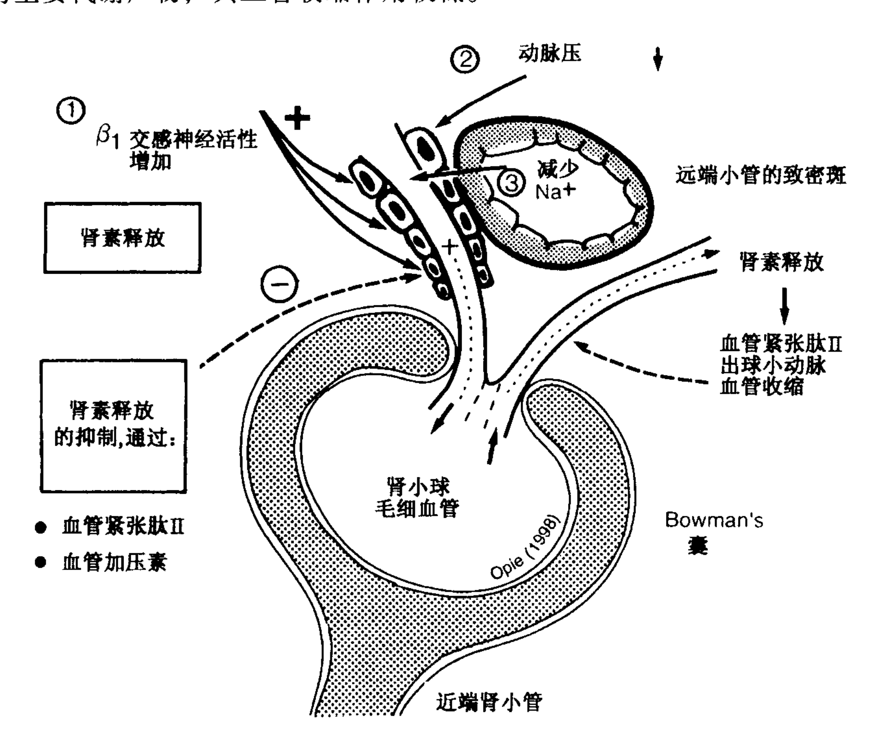


图 14-4 肾素释放机制。肾素从肾小球旁复合体细胞释放的机制：（1）β_1 交感性活性；（2）低血压或肾血流减少和（3）小管对钠的再吸收减少，例如，在低钠食品或利尿治疗时。注意：肾素通过 AII 的形成，保持出球小动脉血管收缩，从而保持肾小球内压力。

除收缩血管的作用以外，AII 还有一些其他重要作用（表 14-1）。第一，它在几个水平上的调节钠和水的平衡。它促进钠-保存性激素醛固酮从肾上腺皮质的释放。其次，它作用于肾循环，收缩传出性肾小动脉，从而增加肾小球内压力。这样，在动脉低血压时，肾脏的过滤功能可以被保持。AII 还作用于近端肾小管，刺激 Na^+/H^+ 交换器，促进钠的再吸收。此外，AII 刺激下丘脑的渴觉中心（thirst center），引起水摄入量增加。

AII 还具有间接的许可性肾上腺素能效应（indirect permissive adrenergic effect），在几个水平上刺激交感神经系统（图 14-5），这是作用于下述部位而起作用的：（1）作用于脑干，促进中枢性肾上腺素能激活作用；（2）作用于自主神经节，促进神经传导（neurotransmission）；（3）作用于交感神经末端神经元突触前 AII 受体，刺激去甲肾上

表 14-1　血管紧张肽Ⅱ在低血压时维持血压的作用

AII 作用部位	效应
血管平滑肌	收缩；增加 PVR
出球微动脉	收缩；保持 GFR
近端肾小管	Na^+ 再吸收↑
肾上腺皮质	醛固酮分泌↑
中枢肾上腺素能激活	增加 NE 释放
神经节促进作用	增加 NE 释放
突触前受体	增加 NE 释放；减少再摄入
压力反射	减低迷走性张力

GFR：肾小球过滤器（glomerular filtration rate）；NE：去甲肾上腺素。

腺素的释放，并减少其再摄入；和（4）作用于内皮，促进内皮素的释放。通过所有这么多的作用，AII 有助于在面队动脉低血压时，保持血量和 BP。

AII 也可以和压力反射发生相互作用，这在正常情况下将可启动一系列反应，它们可以对抗 AII 增加血压的所有的多种机制。例如，人们似乎可以期待，当 BP 增高时，心率可以减低。然而这是不会发生的，因为，AII 可作用于中央受体，重新调整压力反射，以减缓预期中的心动过缓（Reid，1996）。

局部组织肾素-血管紧张肽（local tissue renin-angiotensin）也是重要的，所有这个系统的成员在组织中都已证实，例如心脏和血管壁。局部产生的 AII，通过 IP_3 发挥作用，通过增加细胞内 Ca^{2+} 浓度，具有收缩血管的作用，而且在心肌肥大时，对生长过程也发挥作用（见第 13 章）。

儿茶酚胺类　儿茶酚胺类的内分泌功能主要和急性反应有关，例如应急反应（fight-flight response，或译斗争-逃避反应）。然而，除此以外，这类介质是影响每天或长期 BP 调控的重要因素，这是高血压的神经原性理论所提出的，对此，现仍在争论。在正常情况下，循环中的去甲肾上腺素并不显示有意义的血管效应，因为血浆中浓度太低，而肾上腺素浓度则在活性范围之内。然而，从终末神经元释放于触突间隙的去甲肾上腺素，在局部具有活性，促进 α_1 介导的血管收缩。

抗利尿激素（antidiuretic hormone）　抗利尿激素（ADH）是由脑下垂体后叶分泌的，这是对渗透压感受器（osmoreceptors）发生反应，通过减低血量、BP 或 β-肾上腺素能刺激，以控制血量。ADH 增加水在肾脏的再吸收，这是通过作用位于肾单位（nephron）集合管上的 V2 受体来完成的。ADH 也是一个强力的血管收缩因子，这是通过作用于全身的 V1 受体来完成的（所以另外一个名称叫精氨酸升压素，arginine-vasopressin）。通过这两种作用和大的剂量，ADH 提高 BP。但在生理条件下，它的主要作用为压缩心输出量，所以对 BP 的作用很小。

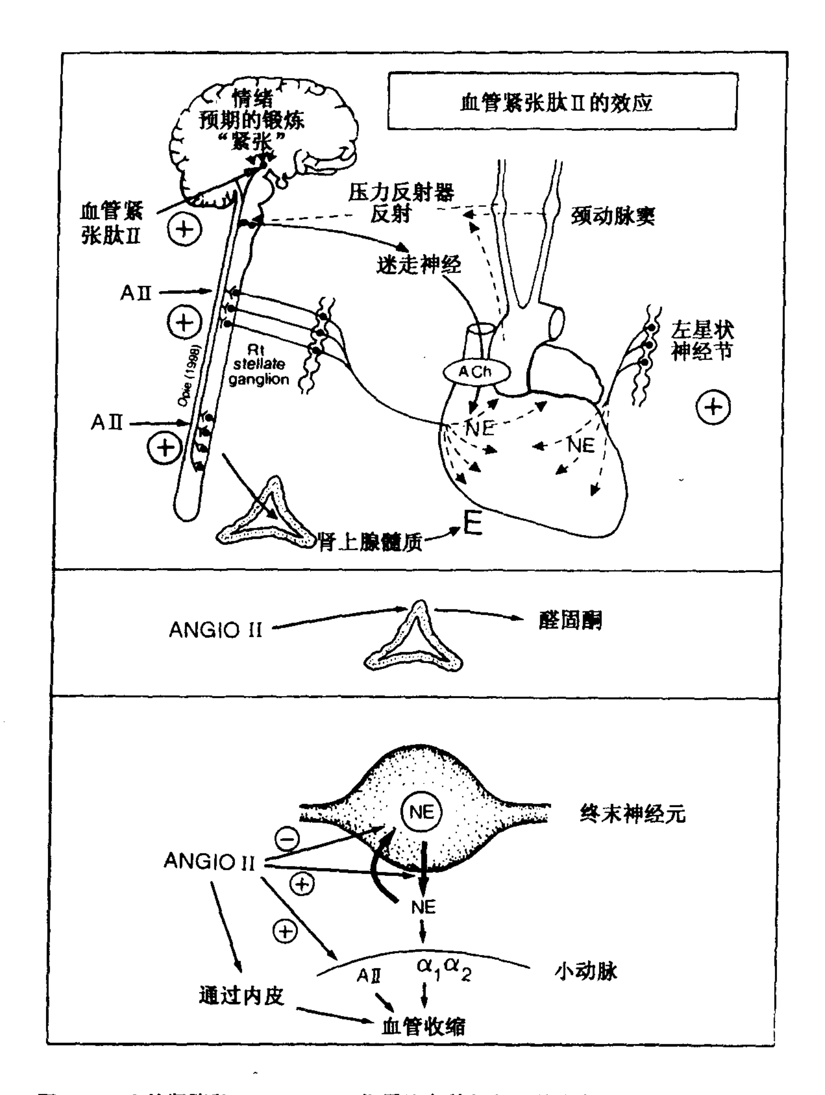


图 14-5 血管紧张肽 II（angioII）作用的多种部位。其中包括中枢性激活作用，促进神经节的传导作用，从肾上腺髓质释放醛固酮，从交感神经终末膨胀小体（terminal sympathetic varicosities）释放去甲肾上腺素（NE）伴有再吸收的抑制，以及直接刺激血管 AⅡ 受体。AⅡ 也从内皮释放血管收缩性内皮肽。总的效应是有力的血管刺激。

心房利尿钠肽　心房利尿钠肽（atrial natriuretic peptide，ANP），又名心房钠尿肽，或心房素，是对容积超负荷或左心衰竭时心房膨胀发生反应而释放的。它作用于血管平滑肌细胞，通过 cGMP 系统，促进血管扩张（见图 16-18）。ANP 还具有利尿作用，这是通过直接肾脏效应和抑制醛固酮的分泌来完成的。ANP 是 AII 的内源性拮抗剂，而这两种因子的结合部位是互相重叠的（Giles，1990）。在体力锻炼时，ANP 的释放可能是重要的，这可以对抗正甲肾上腺素的不合需要的血管收缩效应。在阻性心力衰竭的病人，循环中 ANP 增加，用以对抗占优势的钠和容积超负荷，但 ANP 受体对其效应变为具有耐受性（resistance）的（Giles，1990）。

外周血管阻力的调控

PVR是怎样产生的？现在回忆一下，主动脉中的高收缩压和舒张压在小动脉水平上突然下降。从而，根据 Poiseuille 定律，小动脉的直径控制 PVR（见图 12-15)，这可以简要叙述如下：阻力和半径的四次幂呈反比。所以，半径减少一半，PVR 将增加 16 倍。控制 PVR 的主要机制，取决于血管内皮上的两个主要的信号系统（表 14-2)。

表 14-2　心肌和血管平滑肌收缩调节的比较

	心肌	血管平滑肌
主要兴奋剂	β-肾上腺素能性	α-肾上腺素能性，AⅡ，ET，β_2
主要信使	cAMP	IP_3 和环核苷酸
组织学	有横纹	平滑，无横纹
代谢率	高	低
收缩和舒张速率	快	慢，保持张力，碰锁机制（latch mechanism)
钙作用部位	肌钙蛋白 C	肌球蛋白轻链激酶
cAMP 效应	收缩	弛张
cGMP 效应	抑制（轻度效应）	弛张（有力的效应）

IP_3：肌醇三磷酸；ET：内皮素；β_2：β_2-肾上腺素能性。

1．*IP_3 依赖性血管收缩系统*　这里有三个与肌醇-1，4，5-三磷酸（IP_3）的形成相联系的主要血管受体。这些受体对于反映神经原性、神经体液性和内皮功能的兴奋剂发生反应（图 14-6)。第一，α_1-肾上腺素能血管收缩系统，这是通过对肾上腺素能刺激发生反应，从终末神经元释放的去甲肾上腺素（norepinephrine）（NE）来起作用的。第二，肾素释放的最终产物 AII，除其通过去甲肾上腺素的间接作用外，其本身就是一个主要的血管收缩因子。第三，从受伤的内皮释放的内皮素是另一个强力的血管收缩性肽。内皮素作为生理性血管扩张因子和病理生理性收缩因子的这种明显的矛盾，已在第九章中讨论过。

2．*环核苷酸血管扩张系统*　虽然 cAMP 和 cGMP 的抑制血管收缩作用的机制较为复杂，但为了实用，可简述如下：二者都可抑制肌球蛋白轻链激酶（见图 9-5)，从而促进血管扩张。对β-肾上腺素能血管扩张作用发生反应，cAMP 增加。在小动脉上，特别是在骨骼肌，但也在冠状小动脉上，有血管扩张性β-受体（其本质为 β_2，在较少程度上也用 β_1)。这些受体对循环中的肾上腺素发生反应，后者是肾上腺对严重的紧张状态或情绪发生反应而释放的。由于尚未了解的原因，从神经末梢释放的 NE，主要刺激 α_1 受体。对 NO 信号系统的刺激发生反应，cGMP 增加，这是可以想到的发生于运动锻炼时的反应。所以，内皮既有血管收缩性，又有血管舒张性，这两种潜在功能，现在将对之进行考察。

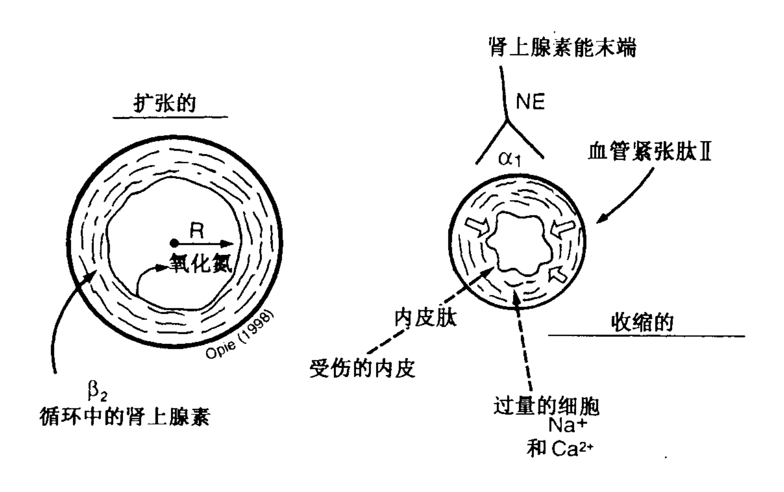


图 14-6 外周小动脉之调节。

3. 内皮对血管阻力的调控作用　人们已经建立的概念是，健康的内皮释放血管扩张性 NO，而损伤的内皮释放血管收缩性 NO（见图 9-2）。所以，内皮的完整性对于保持冠状和外周血管张力是重要的。大家都已经知道内皮素是一种血管收缩因子，所以下述事实的发现是使人吃惊的：在小鼠的剔除模型（knock-out model，又译为失效模型或试验）中，完全缺乏内皮素并不导致低血压，而是引起高血压（kurihara et al, 1994）。经过修定的观念是，内皮素在低的生理性浓度时，作用于内皮上的血管扩张性 ET_B 受体，释放 NO，与之相反，血管平滑肌细胞上的血管收缩性受体，被认为是 ET_A 虽然这些区别并不是绝对的（见第 9 章）。

除 NO 以外，合成的其他血管扩张因子包括前列环素（prostacyclin）（PGI_2）和内皮来源的的超极化因子（endothelium-derived hyperpolarizing），后者仍有待鉴定。有许多其他血管活性物质，可以通过内皮来源的因子或通过内皮的代谢活性发挥作用。这些物质包括乙酰胆碱、缓激肽、花生四烯酸、组织胺、5-羟色胺、P 物质和加压素（vasopressin）。低氧、凝血酶和来源于氧的自由基抑制血管扩张性内皮物质或增加内皮素的释放。对于剪切应力的生理性和病理性效应仍需进行区分。在生理方面，当血流增加时，剪切应力，可导致 NO 释放，并引起血流诱导的血管扩张，但过度的剪切应力，如在持续性动脉高血压时，可损伤内皮，使 NO 释放受到损害，并过度为释放内皮素。

肌源性（myogenic）特点　和自主性输入完全无关，小动脉在跨壁压力增加时，发生收缩，例如在高血压或急性 BP 升高时。这在某种程度上是一种对抗效应，它可以进一步增加 PVR 从而也增加 BP。然而，壁张力的这种增加，在机械上是需要的，这可以抵消血管腔内增加的压力使小动脉破裂（被力量劈成两半）的倾向。

皮肤对热和冷的反应　血管的张力可以看做是血管收缩性影响和扩张性影响相互平衡的结果，这个平衡作用形成一定张力，它又可以控制小动脉的直径和 PVR。然而，血管收缩这个总概念包括三个不同的事件，其中只有一个决定小动脉张力。第一，小动脉张力的增加（阻力血管，resistance vessels）；第二，静脉张力增加（容量血管，capacitance vessels）；和第三，寒冷引起的皮肤血管收缩。并不是在任何时间这三方面都发

生。在肾上腺素能刺激时，通常所说的“心里热，手冷”就是因为皮肤纤维收缩的结果。

利用特异性药物（例如钙通道阻滞剂）或 β_2 -受体刺激，可引起外周小动脉扩张，和运动锻炼无关。这种血管扩张和热引起的血管扩张不同，后者是生理上需要把血液引向皮肤。有时可能发生显著的皮肤血管扩张，甚至使血液从肌肉转移，引起中枢血量减少，减少左室（LV）充盈压（右房压力），致使运动锻炼在这种情况下是不可能的。与此相反，在标准情况下，过度增加的周围温度并不是占优势的因子，保持中枢血量是可能的，此时皮肤血管扩张可以发生，而无有害的循环血量的重新分布。这样，PVR 和心输出量之间的平衡可以保持，使 BP 尽可能地接近正常值。

其他局部循环　脑和心脏这样的器官需要持续的灌流，它们的血液循环比较独立于循环调控机制，而自我调控作用就变得更为重要。在运动锻炼时，心输出量的 90% 被驱向工作中的肌肉，这时需要突显的血管扩张。所以，在静息状态下占优势的交感性血管收缩作用让位于代谢性血管扩张作用。此外，在应急反应时，内脏循环并不是重要的，所以发生血管收缩，把血液驱动到运动锻炼的肌肉和心肌就成为可能。

不同的血压反应

血压的昼夜变化

BP 在 24 小时之内并不是静止不变的，而是高度变化的。夜间 BP 的降低伴有迷走神经活性。在醒觉时，迷走神经张力的消失和肾上腺素能的“突然迸发”（“spurt”）导致早晨的高血压（图 1-9）。在此以后，BP 通常在全天逐渐下降，但可由于职业性紧张而增加。通常心率和 BP 一起变化，但 BP 的改变比心率的变化较少，这是因为 PVR 中反射性代偿作用的差异而引起的。

精神压力

在正常人，精神压力增加血浆肾上腺素和去甲肾上腺素。心率显著增加，BP 只有轻度增加（图 14-7）。对于 BP 相对增加较少的可能解释是，肾上腺素能的激活引起肌肉血管扩张（小动脉的 β 受体）和内脏血管床的血管收缩。在高血压和前高血压（pre-hypertensive）的病人，当心输出量增加时，PVR 也增加，在肌肉小动脉中很少或没有阻力的减少。换言之，这里更大的倾向是血管收缩（α 效应大于 β 效应）。这是关于高血压神经原学说的根据，这时反复的一过性 BP 增加变为固定的了。

急性体育锻炼

在运动锻炼时，随着不同类型的静态和动态锻炼，BP 可见升高（见图 15-2）。这种急性增加，随后有几个小时的 BP 下降，这取决于运动的强度。在对锻炼发生反应方面，正常人和高血压患者间、年轻人和老年人间可有区别。在正常人，在运动时增加的

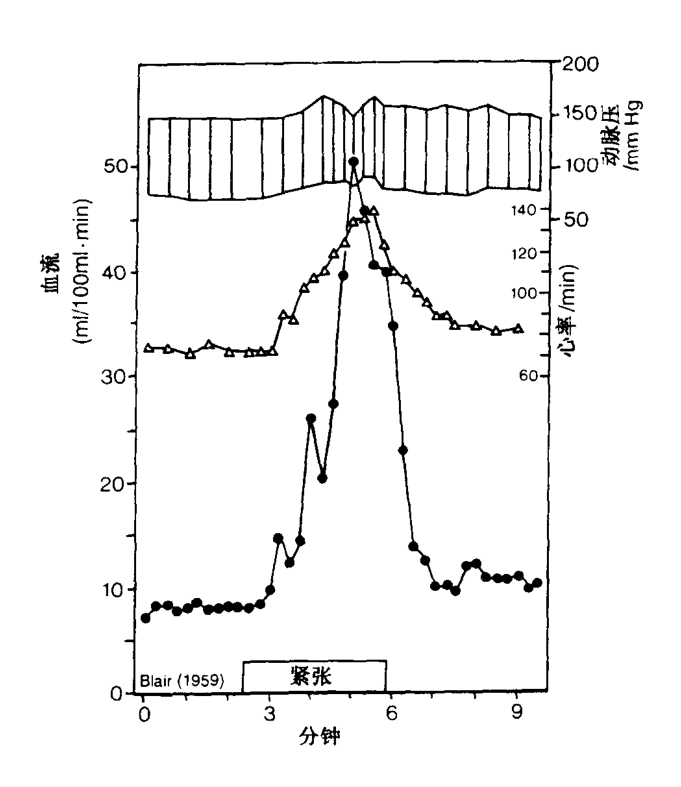


图 14-7 高度情绪紧张的效应。 在正常医学生中，高度精神紧张对全身动脉 BP、心率（△）和上臂血流（·）的影响。心率显著增加是由于对窦结（sinus node）的交感神经活性增加和肾上腺髓质释放的肾上腺素在循环中增加。上臂血流明显增加是由于骨骼肌阻力血管中循环中的肾上腺素，刺激血管舒张性 β_2-肾上腺素能受体。BP 的升高是由更大的心输出量引起的，而不是由于PVR减低引起的。经允许，根据 Blair et al.（1959）。

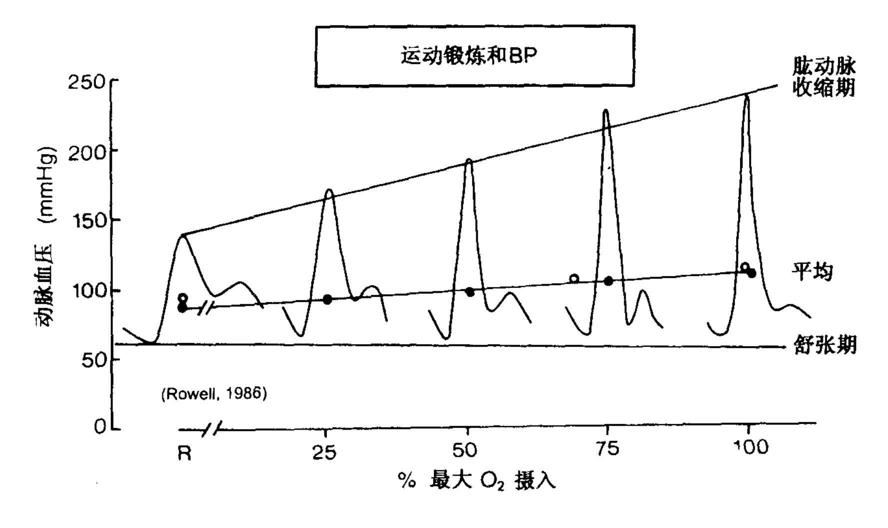


图 14-8 运动锻炼对肱动脉和主动脉 BP 的影响。 注意：收缩期血压的增加。根据 Rowell，Human Circulation，Oxford University Press，New York，1986，经过修饰。

主要是收缩压，而同时发生的代谢反应驱使外周血管扩张，将降低舒张压，否则当搏出量增加时，后者也是会增加的（图 14-8）。

年龄对血压的影响

随着年龄的增长，收缩 BP 可见增加，从而超过 140mmHg 的数值是常见的（图 14-9）。这种生理性压力增加，现被认为是有害的是可以治疗的。两个主要因素是：（1）随着弹性的降低，主动脉失去了其缓冲作用（图 14-10），和（2）由于年老引起的 PVR 的增加引起了主动脉腔内压力的增加（Tonkin and Wing，1994）。变硬的主动脉向两个方向传导脉波变得更快（即向前和向后的传导）。所以，这可以解释老年人脉波骤然的增加和减少（图 14-11）。

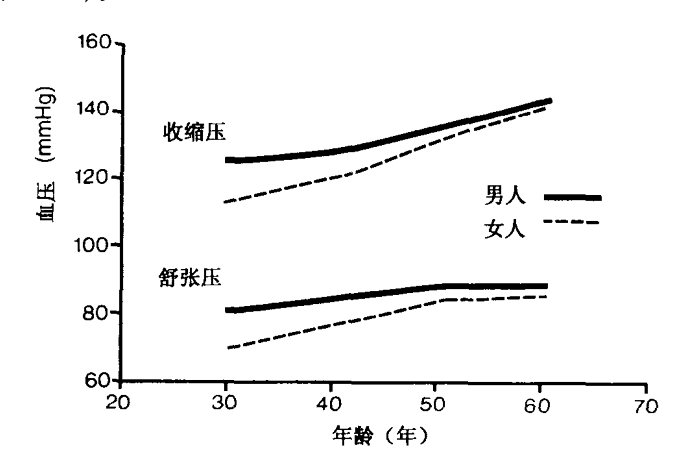


图 14-9 血压和年龄。注意：收缩 BP 进行性增长。经允许，根据 Whelton，Laucet 1994；344：102。

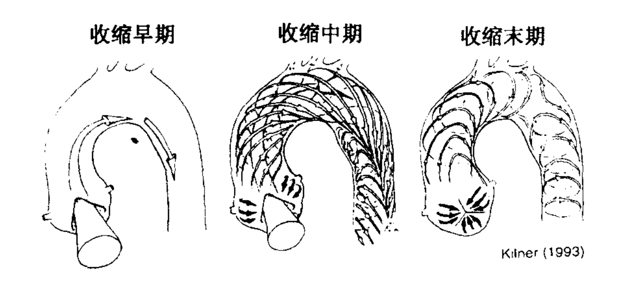


图 14-10 收缩期主动脉血流动力学 随着年龄的增长，主动脉弹力下降。主动脉阻抗是后负荷的重要成分之一，另一成分是动脉 BP（见图 12-10）。根据 Kilner，Circulation 1993；88：2235。版权：美国心脏学会。

在一次独特的研究中，Lund-Johansen（1991）观察了一组正常人和一组有 20 年高血压史的病人，他在锻炼时用损害性（invasive）方法进行了研究。引人注目的结果是，在年纪较轻的高血压病人，心输出量和心率较正常高，这是和神经原学说中肾上腺素能

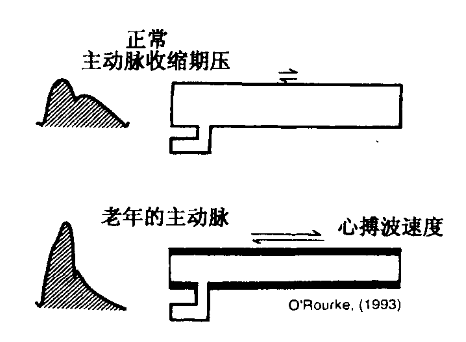


图 14-11 老年的主动脉。对心搏波速度的影响。根据 O' Rourke, The Arterial Pulse, Lea and Febinger, Philadelphia 1992, 进行了修饰。

活性增加的作用是一致的。随年龄之增长，PVR 增加，及搏出量减少（图 14-12）。PVR 的增加可能是由于弹性的丢失或内皮损伤引起的小动脉退行性变化，而搏出量的减少可能是由于随着老年而发生的心肌纤维化的增加。

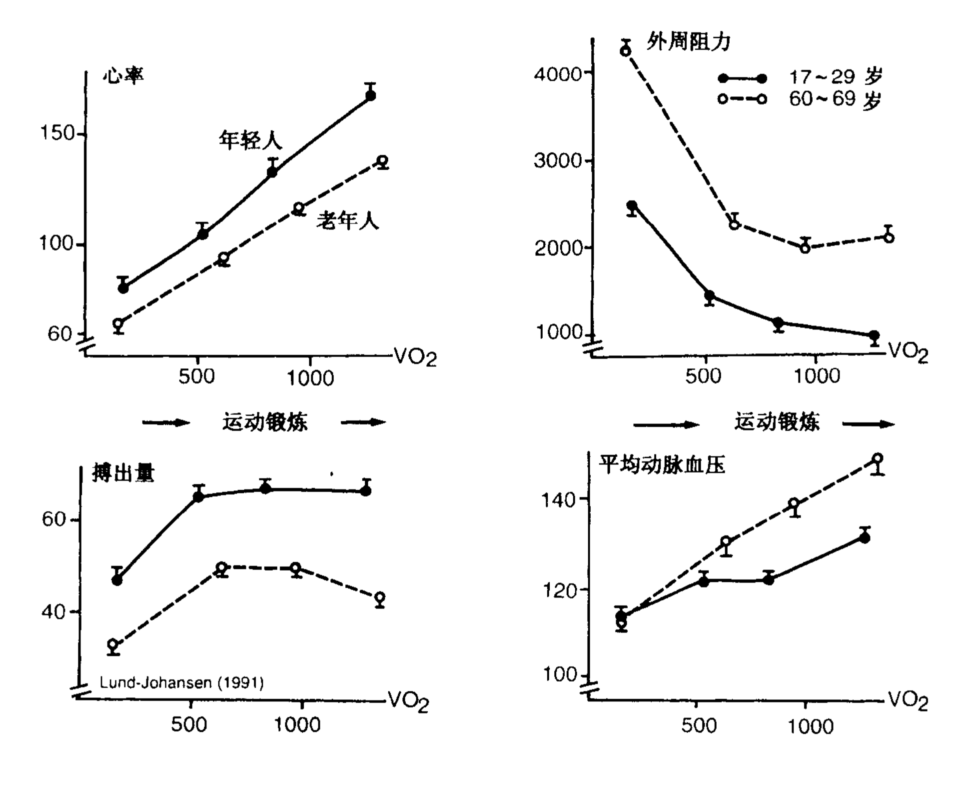


图 14-12 运动锻炼对年轻和老年高血压患者的影响。注意：年轻患者搏出量和心率增加，老年患者外周阻力增加。根据 Lund-fohansen (1991)，经允许。版权：美国心脏协会。

老年人生理性和病理性变化 人们可以争辩说，年老时常见的收缩压性高血压的来源是生理性的，而收缩压和舒张压都增加的真正高血压才是病理性的，和年轻人一样。作为人群的一个组，老年人是高危人群，在防止发生心血管并发症方面，进行的治

疗的效力，要比中年组高约40倍。对低剂量利尿剂常见的治疗效应说明，这种类型的高血压是低肾素和盐敏感性的，所以根据其含义，在年老时希望用低盐食品。收缩期高血压，甚至其来源是生理性的，也应当进行治疗。

假性高血压（pseudohypertension） 老年人假性高血压是指用臂袋测量BP时，过高计算了真正的动脉BP。这个问题可以利用Osler操作法得到解决。就是说，在臂袋测压时，若收缩性血压增加到收缩数值50mmHg以上时，动脉壁应当是摸不到的(Osler阴性)。如果它仍可摸到（Osler阳性），则可怀疑这是假性高血压。然而，用损伤性方法测血压时，这个试验无用处（Kuwajima et al.，1990）。

血压和后负荷

在收缩期，左室对抗后负荷而收缩。后负荷是指在收缩开始后，在LV射血时，左室进行收缩所对抗的负荷。在简化的循环模型中，心脏是对抗PVR而进行收缩的（见图2-14）。当这个阻力增加时，BP增加，后负荷也增加。一般讲来，在临床实践中，假若没有明显的主动脉狭窄或动脉顺应性的变化，则采用动脉BP作用后负荷的计量，这是一个很充分的近似值。然而，在年老时，当动脉顺应性降低时，这个近似值可能不对。

壁应力和后负荷 后负荷是收缩的心肌的负荷，也是收缩开始以后壁的应力(wall stress)。后负荷的增加意味着需要增加室内压力，首先是打开主动脉瓣，随后是射血期射血。这种室内压力的增加，可以成为心壁应力的增加，这是可以测量的。这或者测量为整个收缩期的平均值，或者在收缩期的某一给定的阶段进行测量，例如收缩末期。收缩期壁应力反映后负荷的两个主要成分。这就是动脉BP和动脉顺应性（arterial compliance)。当这里有主动脉膨大时，例如严重的全身性高血压或老年人，可以预期，会发生动脉顺应降低和后负荷增高。

主动脉阻抗 主动脉阻抗（动脉输入阻抗，arterial input impedance）可以提供对后负荷的另一种精确剂量。主动脉阻抗是主动脉压除以这一瞬间的主动脉血流量，所以后负荷的这个指标在收缩周期的每一阶段是变动的。减低主动脉血流的因素，例如高动脉BP、主动脉狭窄或主动脉顺应性丢失，都可增加阻抗，从而也增加后负荷。在收缩期，当主动脉瓣打开时，通过壁应力的增加，增加的后负荷将传导给心室。在LV衰竭时，主动脉阻抗加大，这不仅是因为外周血管收缩，也是因为主动脉顺应性的降低(Eaton et al，1993)。在临床上，测量主动脉阻抗的问题在于，需要用损伤性仪器进行操作。利用穿越食道的超声波心动描记术（transesophageal echocardiography）测定主动脉血流，可得其近似值。例如，恰在主动脉打开以后，在主动脉血流增加最大时，进行测量。

Anrep效应 当后负荷由于主动压力的快速上升而急剧增加时，在1或2min之内，随即出现正性收缩能效应。这个变化通常名曰类似长度性自我调节作用（homeometric autoregulation）（希腊文：*homoios*，相同，*metric*，长度），因为它显然与肌肉长度无关，而且根据定义，这是真正的收缩能效应。一个合理的解释是，LV壁应力的增加，将作用于心肌牵张受体，增加胞质溶胶的钠，随之又通过钠-钙交换，提高胞质溶

胶钙（Kent et al，1989）。所以，这个效应和前负荷增加的效应不同（前负荷效应是通过长度的激活而起作用的）。在生理情况下和正常人，BP 突然升高是通过收缩力的增加来代偿的，在这里被描述为 Anrep 效应，是通过由压力反射所介导的反射性 PVR 的减低进行的。

高血压：比正常高的血压水平

在全身性动脉高血压，复杂的血循环调控机制发生紊乱，从而 BP 持续高于正常。因为 BP 的变化如此之大，而从正常到异常值之间也有一个变化幅度，所以，在任何一测量点上所作的判断，都可能带有武断性。持续性（时常测量）的 BP 数值，在静息、坐位时，超过 140/90mmHg，一般认为是太高了。所有高血压病人中只有 5% 显示继发性高血压，这是由另外的异常引起的，例如内分泌或肾疾病。绝大部分病人属于原发性高血压（essential hypertension），这是多种病原引起的复杂状态。或者是在其绝对意义上 PVR 太高（例如在大部分中年或老年高血压病人），或者是 PVR 在心输出量增加时（例如在年纪较轻的高血压病人），不能够降低。关于绝对性和相对性外周血管扩张衰退的机制，现在尚未完全阐明。

原发性高血压的多因素病原

在大部分情况下，许多不同的因素，要作用许多年，才引起原发性高血压，这是一种多样性的疾病，由多种因素引起的。基本的概念是，要在高于正常血压的水平上，重新调整控制机制。为了使血压增加，需要心输出量或 PVR 持续性增加，因为 BP = CO × PVR。正常情况下，压力反射将对心输出量或 PVR 的任何增加进行代偿。所以在高血压时，压力反射的敏感性发生了损害（Zanchetti and Mancia，1991）。在年轻的高血压病人，心输量的增加更为多见，而 PVR 的增加则在老年组更为多见（Lung-Johansen，1991）。

神经原（neurogenic）学说　高血压的神经原学说所关注的是，在高血压的早期所伴有的特点常说明肾上腺素能活性的增加，例如心动过速和心输出量增加（Julius and Nesbitt，1996）（图 14-12）。经过若干年以后，从心脏高输出量转变为 PVR 的增加，后者是由几种因素引起的，例如血管收缩的增加（AII 或肾上腺能介导的），BP 的急冲引起的内皮损伤，以及由于年龄的增长，小动脉弹性的丢失。有假说认为，由于慢性压力对内皮造成的损伤，引起 NO 形成的减少，和内皮素形成的增多，可以增加 PVR。

钠处理的异常　肾脏对钠处理的异常可以解释在所有类型的高血压中，为什么正常压力诱导的钠在尿中的排泄（排钠利尿作用，natriuresis）被重新调整到了高血压的水平（Stanley et al，1994）。一个有趣的假说，企图把高血压病人肾脏排钠利尿作用的减低和钠在血管平滑肌细胞中过度滞留联系起来（图 14-13）。钠-钙交换作用从而可以促进胞质溶胶钙的增加和血管收缩。或者除此以外，钠的输送可能有膜的缺陷，致使血管细胞存留了太多的钠。这个假说也可以解释低盐食品和利尿剂的抗高血压作用。然

而，并不是所有高血压都是盐敏感性（salt sensitive）的。

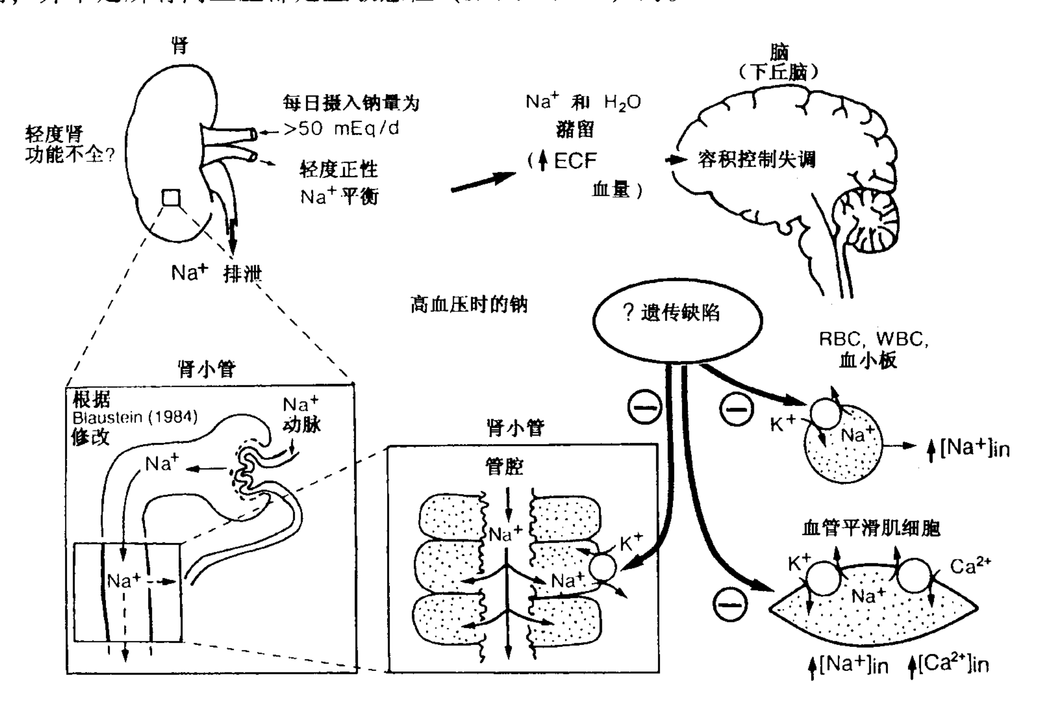


图 14-13 盐敏感性高血压的假说。有假说认为，在轻度遗传决定的肾功能不全时，有少量的钠潴留，所以细胞外液（extracellular fluid）（ECF）增加，这同时认为有利尿钠激素（natriuretic hormone）从脑下垂体释放。这个激素抑制血管平滑肌钠-钾交换。肌细胞内钠增加，通过钠-钙交换，引起钙增加，以促进血管张力。根据 Blaustein（1984），经允许。

盐敏感性高血压　某些个体比其他人更易发生高血压，他们食品是高盐的，在人群中盐摄入和平均血压水平之间有明显的关系。从逻辑上讲来，在盐敏感性高血压病人，肾对钠的处理应当是不正常的，钠的排泄延缓，这在非洲裔美国人和老年人中更为普遍（Campese et al，1991，Luft et al，1991）。

肥胖　虽然肥胖常常伴有高血压，但其机制尚不清楚。由于肥胖者体型较大，所以血量也一定很大，而心输出量也会增加。由于尚未明了的原因，肥胖时肾上腺素能系统可能被激活（Hall et al，1996），所以肥胖者的循环，在某些方面和多动的年轻高血压患者的相似。还有另外两个因素也有关系：一个是腹腔脂肪和压力的增加可削弱肾脏功能，另一个是胰岛素耐受性。

胰岛素耐受（药）性（insulin resistance）　代谢性心血管综合征（metabolic cardiovascular syndrome），Reaven 综合征（Reaven's syndrome）和综合征 X（syndrome X）都是胰岛素耐受性临床表现的名称，五种临床表现形成一组，它们是：高血压、肥胖、成年期发病的Ⅱ型糖尿病、动脉硬化和血中类脂异常。当胰岛素刺激肌肉对葡萄糖摄取和代谢的能力发生障碍时，就可以发生这种情况（图 14-14）。作为一组，高血压病人可有胰岛素耐受性，虽然这种联系在肥胖病人比非肥胖病人明显（Reaven et al.，1996）。胰岛素耐受性也常伴有肾上腺素能活性增加，或者是这种增加的原因（Meehan et al，1994），或者是其结果（Jamerson et al，1994）。高血压病人，尤其是肥胖者，血

中类脂容易发生异常的倾向，也和胰岛素耐受性有关系。

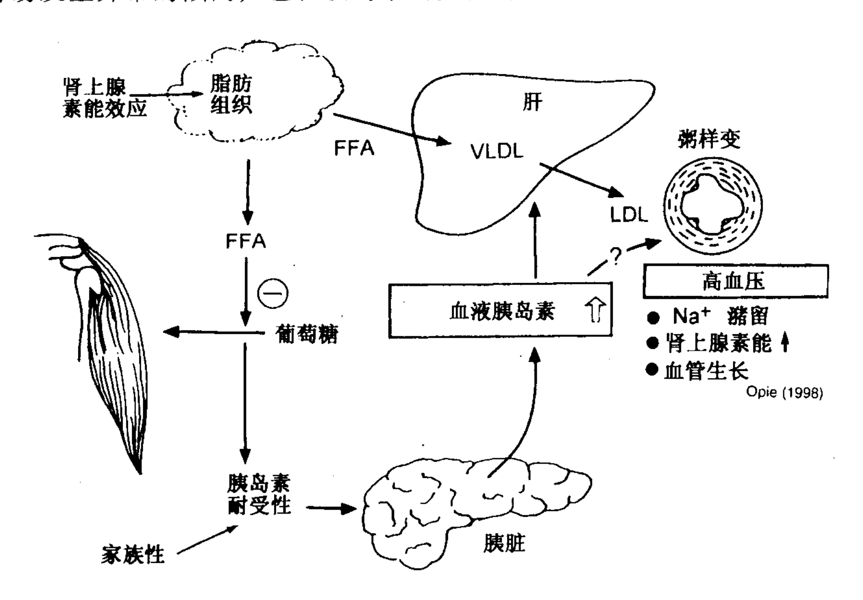


图 14-14 胰岛素耐受性。导致胰岛素耐受性的各种事件的顺序。根据循环中自由脂肪酸对葡萄糖吸收的抑制作用。VLDL：极低密度脂蛋白（very low density lipoprotein）。

特定人群组中低肾素性高血压 老年人和黑人患者被认为是一组病人，他们的肾素水平较低，易于发生对盐敏感性高血压。正常情况下，盐的负荷可导致小管对钠再吸收的增加，伴有肾素释放的抑制，AII 的形成减少和出球小动脉收缩的减少（图 14-4）。在低肾素的一组，这种代偿机制受到损害。这些观察对治疗有意义，因为限制用盐和使用利尿剂在低肾素状态时效果最好。

内皮来源的因子 在高血压中的作用内皮素和 NO 在高血压中是否起作用？一个流行的假说认为，血管腔内压力增加，损伤内皮，引起内皮素释放，抑制 NO 释放。这样引起的血管收缩有助于使高血压持续存在。然而，见证并不是非常清楚的。生理水平的内皮素的作用大概是血管扩张性的，但在病理生理方面，例如人类高血压，有不充分的见证说明，内皮素可引起小动脉收缩和 PVR 的增加（Schiffrin，1995）。NO 是一种很快消失的化合物，说明它主要介导快速血管扩张。但这并不意味着，内皮的作用在高血压中并不重要。在实验动物中注射 NO 的抑制剂，引起立即和持续性的 BP 增加，用 NO 的前体物质 L-精氨酸（L-arginine）可以使之逆转。有一个有吸引力的假说认为，内皮功能异常可引起 NO 释放的减少（Dominiczak and Bohr，1995）。无论是高血压引起内皮功能异常，或是内皮功能异常促进高血压，目前关于内皮和血压增高的确切关系尚不甚清楚（图 14-15）。

生活方式和血压

除遗传和其他诱病因素外，生活方式的某些方面可引起高血压。肥胖常伴有“原发性”高血压（“essential” hypertension），这可能是通过胰岛素耐受性而起作用的。在人

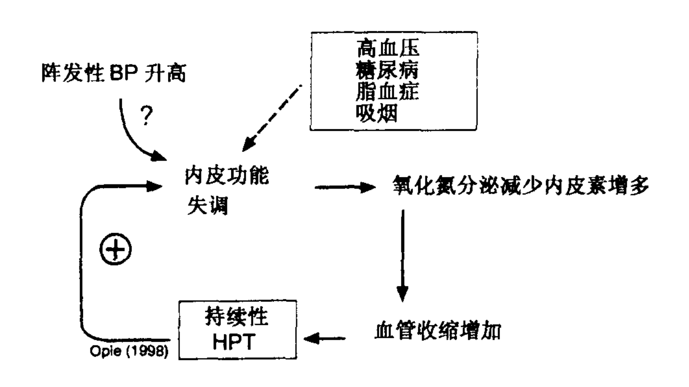


图 14-15 内皮功能失调。内皮功能失调及其引起高血压持续存在的作用。

群调查中，食用盐的增加，伴有 BP 水平的增加。过量饮酒（每日高于二到三次）似可促进高血压，这可能是通过醛的释放，而醛又可以刺激肾上腺素能系统。虽然常规的吸烟不改变静息状态下的收缩期 BP（在病人不吸烟时），但在走动时检测，则显示，通过其血管收缩效应，吸烟可增加 BP 的浮动，有助于促进内皮损伤，从而引起高血压状态。情绪紧张促进暂时性 BP 增加，所以可能在长期发生时，引起高血压。精神紧张可间接通过过度吸烟，吸烟加咖啡，缺乏锻炼和营养不良，间接发生作用。

与此相反，耐力性运动锻炼（endurance exercise training），通过规律的等张性有氧锻炼，可有助于降低静息血压，此外还可减轻体重，改善自我感觉，减少发生心血管问题的危险率。这类的锻炼似可促进迷走活性和减低交感活性。寺院气氛的环境也有帮助。修女们居住在无精神紧张的宽松环境中，寂静、沉思和与社会隔离，可免除在其他情况下，随年龄增加不可避免的血压增高。

高血压的心脏并发症

无论是哪一种原因引起，高血压可明显地增高发病率和死亡率。冠状动脉病、脑卒中和肾功能失调的发病率都见增加。在动脉 BP 水平和高血压的并发症之间无简单的关系，只有 BP 和脑卒中除外。除了受到特殊循环保护的器官如肝和肺以外，所有器官都会受到影响。现介绍心血管的并发症如下。

左心室肥大（left ventricular hypertrophy，LVH） 是持续性压力超负荷的结果。它常伴有舒张期功能异常。与此相反，收缩衰竭伴有阻性心力衰竭，可以是持续性超负荷的最终结局（见第十六章）。LVH 的另外一个不利情况是冠状血管储备的丧失，这大概是内皮功能失调的结果。

冠状动脉病 这是西方世界高血压病人最常见的死亡原因。在试验中，BP 下降并未产生预期的减低冠心病的效果，这大概是因为，由于它的多因子病因学，需要同时降低血中类脂和戒烟。

冠状血管内皮功能失调 甚至在血管造影中，未发现可见的冠状血管病时，就可以发生，这表现为高血压病人在运动锻炼时，冠状血管扩张减弱（Frielingsdorf et al,

1996)。

主动脉瘤　这通常有明显的主动脉弹性降低作为前导。主动脉瘤的出现显示主动脉严重的弹力消失和对心脏后负荷的增加。其它血管方面的并发症有脑血管和肾动脉病。

在病理生理情况下血管的反应

关于内皮在疾病状态时的可能发生的作用问题，是目前研究的焦点。有几种疾病的特点是对乙酰胆碱的血管扩张反应很差，说明内皮的损伤。这些疾病包括全身性高血压，冠状血管病，阻性心力衰竭和静脉移植排斥（vein graft rejection）（Ishii et al, 1993)。内皮所具有的强力的血管扩张作用和抗血小板凝集作用，可以在延缓这些不同类型的动脉疾病的进展方面起重要的作用。内皮的这个保护作用，引起人们注意到一些血管收缩的状态，在这些状态下，过度的血管收缩对心脏和循环具有潜在的有害作用。这些状态包括高血压、阻性心力衰竭和缺血性再灌流。

总　结

1. 压力反射机制是高压机械受体　在缓冲急性高血压（BP）变化方面很重要。例如，急性 BP 增高，引起压力反射介导的心输出量降低和降低外周血管阻力（PVR），这是由于增加迷走性和降低交感性传出而引起的。
2. 低压心肺受体对血量的改变发生反应　这是通过改变自主性释放速率来完成的，这时血量的超负荷伴有 PVR 的下降，当血量太低和受体受不到正常刺激时，则有相反的变化。
3. 肾素-血管紧张肽系统　高压和低压受体都和肾素-血管紧张肽系统相偶联。在急性高血压或液体超负荷时，肾上腺素能释放率降低，PVR 下降，肾素从肾脏的释放减少。与之相反，在低血压或循环血量太低时，增加的肾上腺素能性刺激，引起 β_1-介导的肾素释放，后者可导致 AII 增加和外周血管收缩。除外周血管收缩外，AII 可通过多种机制增加 BP，包括促进肾上腺素能效应和压力反射性抑制作用。
4. 外周血管阻力　PVR 是 BP 的重要调节因素。通过改变 PVR 的血管收缩和血管扩张，可增高或降低血压，因为 BP = CO × PVR，其中，CO 表示心输出量（cardiac output)。PVR 至少受三种因素调节；(1) 自主性调控，通过 α_1 -介导血管收缩，这和迷走或 β_2 -介导的血管舒张作用相反；(2) 血管收缩性神经激素，例如 AⅡ；和 (3) 内皮控制（内皮素和 NO)。
5. 高血压是慢性 BP 增高的状态，其起源通常是多因素的，伴有心搏出量的增加，这在年轻人中起重要作用，还有 PVR 增加，这在老年组更为重要。
6. 主动脉的作用　主动脉和 BP 控制方面有两种作用。第一，在生理学上，它是后负荷的重要部分，所以后负荷并不仅由 PVR 组成，也反映在 BP 上。第二，老年人收缩期高血压是主动脉顺应性降低的直接结果。
7. 内皮的作用　虽然在循环中内皮素水平和慢性高血压之间无简单的关系，有一个

吸引人的假说认为，血管内高压引起的机械性张力，可以损伤内皮，分泌更多的内皮素和更少的 NO。这种变化可解释见于高血压病人的冠状血管扩张的损害现象。

复习题（大学生用）

1. 列举在心肌和血管平滑肌中，对收缩进行调节的主要机制。
2. 描述身体对抗高血压的防御机制。
3. 什么是 Poiseuille 定律？并描述这个定律的运作可能对血压发生的影响。
4. 评述对站立发生反应，外周血管阻力（总外周阻力）是如何增加的。
5. 在慢性动脉高血压时，在后负荷方面可见何种变化？

复习题（进修生用）

1. 高血压的神经原（neurogenic）理论是什么？它如何解释在高血压病人中，随着年龄增长，外周血管阻力增加？
2. 当人们进入寒冷的环境中，可见血压增高。评述其涉及的生理学变化。
3. 为什么随着年龄增长，收缩压增高，而舒张压则倾向于不变？
4. 在高血压病人，可能有冠状血管扩张的损害，这是为什么？
5. 描述肾素-血管紧张肽系统在调节血压中的作用。

参考文献

1. Blair DA, Glover WE, Greenfield ADM, Roddie IC. Excitation of cholinergic vasolidator nerves to human skeletal muscles during emotional stress. *J Physiol* 1959;148:633–647.
2. Blaustein MP, Hamlyn JM. Sodium transport inhibition, cell calcium and hypertension. The natriuretic hormone/Na^{+}-Ca^{2+} exchange/hypotension hypothesis. *Am J Med* 1984;77(suppl A4):45–59.
3. Campese VM, Parise M, Karubian F, Bigazzi R. Abnormal renal hemodynamics in black salt-sensitive patients with hypertension. *Hypertension* 1991;18:805–812.
4. Dominiczak AF, Bohr DF. Nitric oxide and its putative role in hypertension. *Hypertension* 1995;25: 1202 1211.
5. Eaton GM, Cody RJ, Binkley PF. Increased aortic impedance precedes peripheral vasoconstriction at the early stage of ventricular failure in the paced canine model. *Circulation* 1993;88:2714–2721.
6. Frielingsdorf J, Seiler C, Kaufmann P, et al. Normalisation of abnormal coronary vasomotion by calcium antagonists in patients with hypertension. *Circulation* 1996;93:1380–1387.
7. Giles TD. Defining the role of atrial natriuretic factor in health and disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1331–1333.
8. Hall JE, Zappe DH, Alonso-Galicia M, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *News Physiol Sci* 1996;11:255–261.
9. Ishii T, Okadome K, Komari K, et al. Natural course of endothelium-dependent and independent responses in autogenous femoral veins grafted into the arterial circulation of the dog. *Circ Res* 1993;72:1004–1010.
10. Jamerson KA, Smith SD, Amerena JV, et al. Vasoconstriction with norepinephrine causes less forearm insulin resistance than a reflex sympathetic vasoconstriction. *Hypertension* 1994;23:1006–1011.
11. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens* 1996; 9(suppl):113–120.
12. Kappagoda CT, Linden RJ, Sivananthan N. The nature of the atrial receptors responsible for a reflex increase in heart rate in the dog. *J Physiol* 1979;291:393–412.
13. Kent RL, Hoober K, Cooper G. Load responsiveness of protein synthesis in adult mammalian myocardium: role of cardiac deformation linked to sodium influx. *Circ Res* 1989;64:74–85.

14. Kurihara Y, Kurihara H, Suzuki H, et al. Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1. *Nature* 1994;368:703–710.
15. Kuwajima I, Hoh E, Suzuki Y, et al. Pseudohypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990;8:429–432.
16. Luft FC, Miller JZ, Grim CE, et al. Salt sensitive and resistance of blood pressure. Age and race as factors in physiological responses. *Hypertension* 1991;17(suppl I):102–108.
17. Lund-Johansen P. Twenty-year follow up of hemodynamics in essential hypertension during rest and exercise. *Hypertension* 1991;18:54–61.
18. Mancia G, Romero JC, Shepherd JT. Continuous inhibition of renin release in dogs by vagally innervated receptors in the cardiopulmonary region. *Circ Res* 1975;36:529–535.
19. Meehan WP, Buchanan TA, Hsueh W. Chronic insulin administration elevates blood pressure in rats. *Hypertension* 1994;23:1012–1017.
20. Reaven G, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374–381.
21. Reid IA. Angiotensin Ⅱ and baroreflex control of heart rate. *News Physiol Sci* 1996;11:270–274.
22. Roddie IC, Shepherd JT. Receptors in the high-pressure and low-pressure vascular systems. Their role in the reflex control of the human circulation. *Lancet* 1958;493–496.
23. Schiffrin EL. Endothelin: Potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension* 1995;25:1135–1143.
24. Stanley WC, Hall JL, Smith KR, et al. Myocardial glucose transporters and glycolytic metabolism during ischemia in hyperglycaemic diabetic swine. *Metabolism* 1994;43:61–69.
25. Timio M, Verdecchia P, Venanzi S, et al. Age and blood pressure changes. A 20-year follow-up study. *Hypertension* 1988;12:457–461.
26. Tonkin AL, Wing LM. Effects of age and isolated systolic hypertension on cardiovascular reflexes. *J Hypertens* 1994;12:1083–1088.
27. Vatner SF, Boettcher DH. Regulation of cardiac output by stroke volume and heart rate in conscious dogs. *Circ Res* 1978;42:557–561.
28. Vatner SF, Boettcher DH, Heyndrickx GR, McRitchie RJ. Reduced baroreflex sensitivity with volume loading in conscious dogs. *Circ Res* 1975;37:236–242.
29. Zanchetti A, Mancia G. Cardiovascular reflexes and hypertension. *Hypertension* 1991;18:III-13–Ⅲ-21.

第 15 章

心输出量和运动锻炼

心输出量（cardiac output）是由心脏泵出的血量。在动态型运动锻炼（dynamic exercise），心输出量的增加是必然发生的；否则运动中的心肌和骨骼肌就得不到所需的氧和营养物质。在情绪紧张时，心输出量的增加并不是必需的，而是交感性刺激的副作用。

心输出量的定义是心搏出量（stroke volume）（SV）和心率（heart rate）（HR）的乘积：

$$心输出量（Q）= SV \times HR（单位=升每分钟）$$

正常值大约为6～8L/分，在有氧锻炼（aerobic exercise）的高峰可达两倍，甚至三倍。一个奥林匹克运动员则可达25L/分。在心输出量的四个决定因素中（图15-1），最重要的是心率。其他三个因素是前负荷、后负荷和心肌的收缩状态，它们对心搏出量

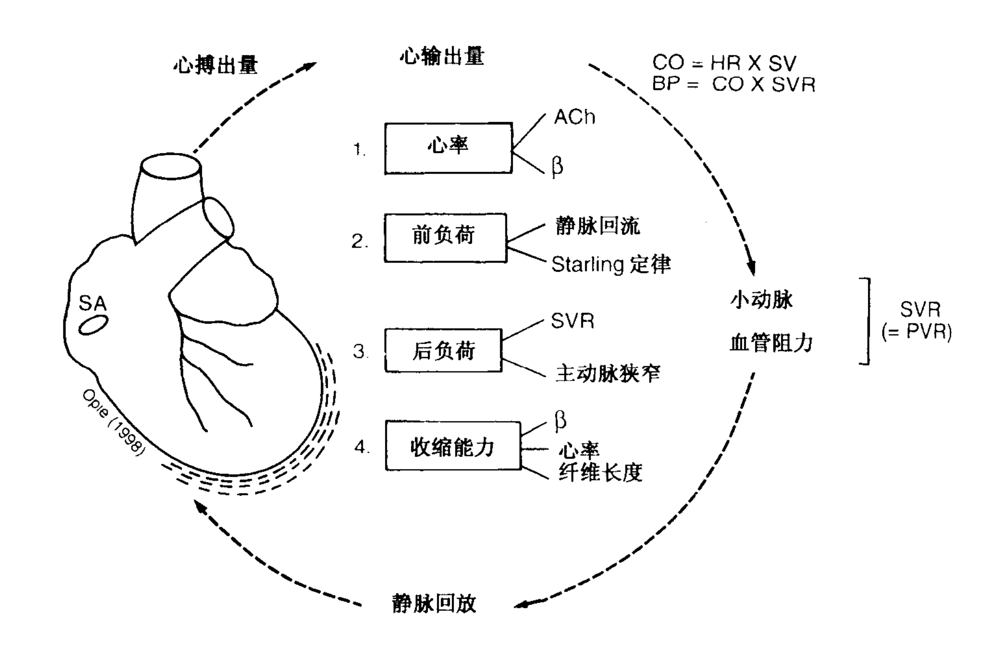


图 15-1　调节心输出量（cardiac output，CO）的主要因素。心率是主要通过胆碱能（ACh）和β-肾上腺素能（β）性刺激的相对输入调节的。前负荷是由静脉回流调节的，当左室不能完全排空时，它也可以增加。当外周血管阻力（peripheral vascular resistance（PVR）增加或主动脉狭窄时，后负荷增加。当β-刺激增加或纤维长度增加时，收缩能力增加。SV：心搏出量（stroke volume）；HR：心率（heart rate）；SVR：全身血管阻力（systemic vascular resistance）= PVR。

(stroke volume）都有影响（关于定义，见表 15-1)。

表 15-1　心输出量决定因素的定义

名称	定义
心率	每分钟心跳（搏动）(完整的心收缩周期）的次数
前负荷	舒张期末 LV 的容量；在顺应性正常和压力-容积关系正常时，通常大致以 LV 末期舒张压表示。
后负荷	对抗射血的阻力，包括外周血管阻力，任何主动脉瓣狭窄，主动脉阻抗以及在舒张末期扩张 LV 的血液。
收缩能力	心肌本身内在的收缩能力，与前负荷和后负荷的变化无关

在动态型运动锻炼时，大部分的适应工作是由心率的增加来完成的。此外，静脉回流的增加，是通过 Frank-Starling 机制，和增加的收缩能力刺激收缩力量来完成的。至于后负荷，收缩期血压在运动锻炼时增加，尽管有外周血管扩张。所以，健康心脏可以完全应付运动锻炼时发生的所有血流动力学的变化。与此相反，衰退的心肌不能应付由于血管紧张肽 II 及其他血管收缩因子引起的外周阻力的增加。

在增加的心搏出量和增加的心脏功（work of the heart）之间，有重要的概念上的区别，这两个概念很容易混淆不清。心输出量的增加是心脏外部功（external heart work）的结果。有时内部功（internal work）可以增加很多，但是却没有完成必要的外部功，例如肥大的心肌就会发生这种情况。当肌肉进行等长性锻炼时，心脏功显著增加，心输出量却相对增加较少。心脏功和心输出量之间另一个明显区别可在衰竭的心脏中见到，它是后负荷依赖性的（见第 16 章)。在这种严重情况下，进一步增加外周阻力，可使心输出量减低，尽管心脏做的功是增加的。换言之，氧需求是增加了，尽管心输出量却减少了。这个区别强调的是，增加的心输出量和增加的心脏功，这二者在对心肌氧摄入的影响方面是有区别的。

心输出量、血压和运动锻炼

心输出和血压及外周血管阻力之间的关系由下式表示（见第 14 章)：

$$BP = 心输出量 \times PVR$$

$$所以：BP = SV \times HR \times PVR$$

两种不同类型的运动锻炼，动态型和静态型锻炼，对这些参数具有不同的结果（图 15-2)。动态型运动锻炼（dynamic exercise）(有氧的或等张)，包括跑步、行走和相关的体育活动：规律的肌肉活动，但只对抗很轻的负荷。静态型运动锻炼（static exercise）(isometric 等长的)，包括像携带提包或举重：产生肌肉张力，但作为工作对象的物体很少移位。在动态型跑步时，由于正常迷走性抑制早期去除，及随之发生 β-肾上腺素能刺激，可引起心率增加。β-肾上腺素能刺激也可增加收缩能力。心输出量大幅度增加，因为心率和搏出量都增加了。由于运动锻炼诱导的骨骼肌小动脉代谢性扩张，总的外周阻力降低，从而收缩压也不同程度地降低。与此相反，由于收缩能力的增加，收缩期血压上升，这意味着从左室更快地把血射出，以冲击主要血管的弹性，后者扩张得更大，以提高收缩期压。这时可同时发生内脏血管收缩，所以心输出量的分布从内脏

移向运动着的肌肉与心脏。

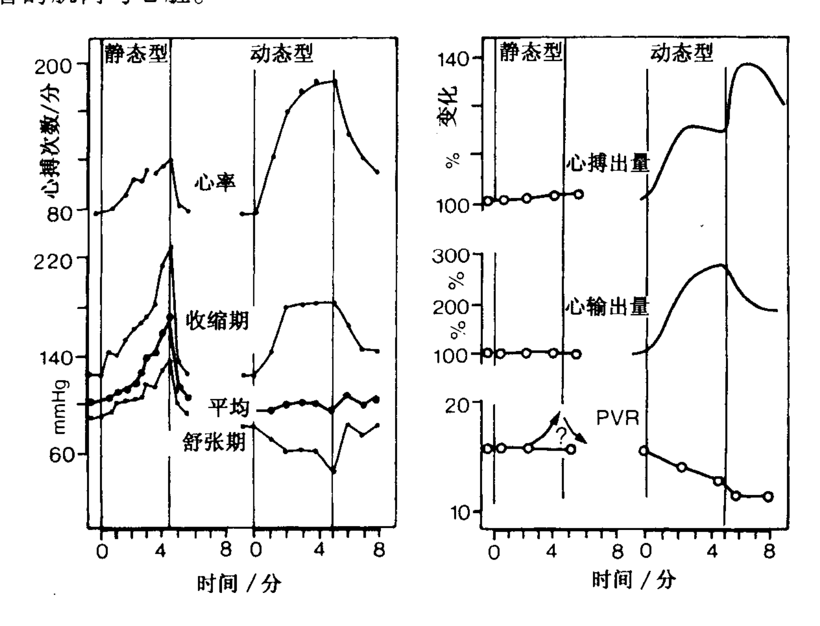


图 15-2 静态型和动态型运动锻炼。起始三分钟在氧消耗值为 28.5ml/（kg·min），随后为 43.8ml/（kg·min）时，静态型运动锻练在 30% 最大自主收缩（maximum voluntary contraction，MVC）时，比动态型运动锻练引起更大的血压增加。与此相反，动态型心肌收缩引起心率更大的增加。原始资料见 Lind and McNicol（1967）。心搏出量的资料是根据 Flamm et al.，（1990）推断的。0～2min 的 PVR 系根据 Waldrop et al.，（1996），2～4min 是根据 Lind and McNicol（1967），显示在上面，在静态型运动锻炼2～4min时血压明显上升，甚至心率的增加已经变平时也是如此，从而PVR必然是增加了。

与此不同，在静态型运动，收缩期和舒张期压都增加，心率仅轻度增加（图15-2）。搏出量不变，所以心输出量的增加只和心率呈比例。外周血管阻力，在低负荷时增加较少，在高负荷时有不同程度的增加。收缩期和舒张期压增加是由以下的联合作用，这就是：（1）心搏出量的增加，和（2）起源于运动肌肉的加压反射作用（pressor reflex）。例如，当静态型运动锻炼涉及的肌肉缺血时，血压可增加，而心率较无变化（Gandevia and Hobbs，1990）。所有这些因素，在静态型运动锻炼时，都可增加心肌氧需求，而且其需求之量比所做的外部功的需求量大得多。与此相反，在动态型运动锻炼时，心率大大的增加，引起氧摄入和心输出都增加，同时所做的外部功也确实地增加。

心率和心搏出量

运动锻炼的例子说明，心率是影响心输出量的各种变数中最重要的因素。在动态型运动锻炼时，所能达到的最大心率是由下述广泛采用的经验式决定的：

最大 HR＝220 次/min－年龄/a

其他两个明显影响心率，从而影响心输出量的生理学因素是早晨觉醒和情绪激动，这两种情况都伴有 β-肾上腺素能性刺激。

每一周期的收缩和舒张都完成一定量的功，并摄取一定量的氧。心率越快，心搏出量和氧摄入就越高（表 15-2）。但也有例外：①当心率非常快时，例如在阵发性心动过速时（paroxysmal tachycardia），因为舒张期充盈时间不够充分，可减低心输出量；在冠状动脉疾病，不太严重的心过速，可减少搏出量，因为左心室一过性缺血性衰竭；和②在左室衰竭（LVF）时，在减低之前，心输出量仅有一过性增加（图 15-3）。

表 15-2　增加心率、心输出量心肌氧摄入的因素

β-肾上腺素能刺激
运动锻炼
情绪紧张
早晨心率增加
迷走性抑制作用的降低
早晨心率增加
运动锻炼的起始
疾病状态
心脏状态（心输出量可能不增加）：阻性心力衰竭，心律不整，急性心肌梗死
影响心脏的心外因素：甲状腺毒症（thyrotoxicosis），贫血
发烧
药物诱导的心动过速
拟交感作用的药物（sympathomimetic drugs），如气管扩张剂（心肌 β_2-受体）z
血管扩张因子（反射性心动过速，β_2-兴奋剂）

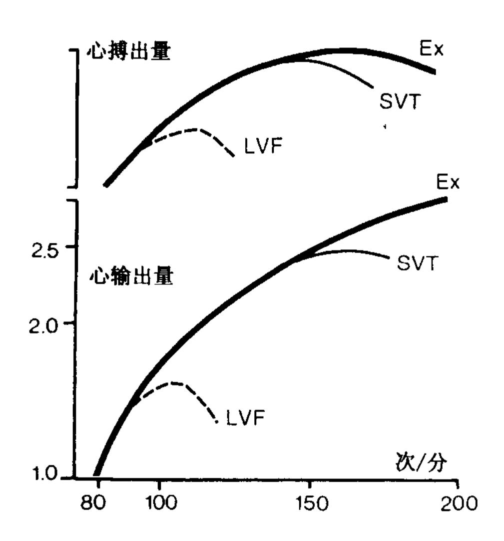


图 15-3　心率对搏出量和心输出量的影响。在动态型运动时（exercise，EX）最初心搏出量增加，以后接近平台，再后有轻度下降。注意：心输出量的陡峭增加，在最大心率时只有少许变平，虽然这时心搏出量下降并伴有 PVR 的降低（图 15-2）。在室上性心动过速（supraventricular tachycardia）（SVT）时，在没有运动锻炼时的肾上腺素能刺激和外周血管扩张时，心搏出量和心输出量都减低，这是由于舒张期充盈时间的减少。在有 LVF（左室心力衰竭）的个体，心搏出量和心输出量都急剧下降。动态型运动锻炼的资料来自 Flamm et al.（1990）。SVT 和 LVF 的曲线是根据假说设定的。

所以心率对心输出量可有正的和负的影响（图 15-3)。在不运动的正常人，突然起动的室上性心动过速，引起最初的心率增加，引起心输出量应有的增长。以后，随着心室充盈时间的减少，心率的增加被心搏出量的减少所平衡，产生一个平的近乎平台的时相。虽然心率继续增加，心输出量却下降，这大概是由于非常有限的时间，供舒张期充盈。在心肌衰竭时，下行斜度（图 15-3）发生更快，所以不见任何平台时相。在动态型运动锻炼时，则与之相反，对某一给定的心率，都有更大的心输出量，这可能是因为伴随有肾上腺素能刺激，收缩能力增加和外周血管扩张（Piera rd et al，1987)。当心率达到最大值时，例如 170 次/分，心输出量仍增加，但心搏出量却下降。

因此，在人类动态型运动锻炼时，心率的增加可提供大部分增加的心输出量。Starling 机制也起作用（Flamm et al.，1990)。在这种刺激时，心率增加的机制是抑制性迷走神经张力的去除和肾上腺素能 β-受体刺激的增加，这两种联合作用的结果。这些变化的信号来自脑干的血管运动中枢，它协调几种类型的输入：一个来自大脑皮质(如，跑步运动员做好起跑准备时)，第二个来自运动的肌肉（Gandevia and Hobbs，1990)，第三个来自班布里奇（Bainbridge）反射，被运动锻炼时静脉回流的增加所刺激(见图 14-3)。这个反射，在人类不如根据实验数据所预期的那么有力。静脉回流增加，激发心动过速，可进一步诱发根据 Bowditch 效应而发生的正性收缩能效应，这是和 Starling 机制无关的另外一种效应。此外，低压受体通过降低外周血管收缩，可减少后负荷（见第 14 章)。

力量-频度关系（force-frequency relationship） 心率增加可进行性增加心室收缩力，甚至在离体的乳头肌也是如此（Bowditch 阶梯现象)。在离体的人类心室肌条，刺激速率从 60 次/min 增加到 160 次/min 时，可刺激力量的产生（见图 12-11)。在来自衰退心肌的标本，不见这类增加。

心输出量的其他决定因素

前负荷 在运动锻炼开始时，随着骨骼肌挤出血液，静脉回流增加，右房压力增加，心搏出量也增加，这一部分原因是 Starling 机制在发挥作用（Rowell et al.，1996)。呼吸深度的增加，将减低胸内压，有助于静脉回流到右心房。

后负荷 一般讲来，当后负荷减少时，心输出量减少。生理学方面的例子有热水浴或进餐引起的外周血管扩张（Yi et al，1990)。但有时也伴有心动过速，例如药物引起的血管扩张时。与之相反，当后负荷增加时，开始时有一个代偿机制以保持心搏出量。若后负荷持续增加，代偿机制不能适应，心搏出量最终下降。在动态型运动锻炼，外周血管阻力减少，可解释舒张压的下降。而由于收缩压增加，收缩射血的阻抗也增加，所以心室工作面对的后负荷增加。所以，在高速率的直立型运动时，心搏出量开始减少，甚至在心输出量继续增加时也是这样，后者是由于心率的增加的结果（Flamm et al.，1990)。在阻性心力衰竭时，左心室发生衰竭，由于对外周小动脉收缩引起的心搏出量和心输出量的降低，要比正常左心室发生的早得多（图 15-4)。

收缩能力（contractility） 在 β-肾上腺素能刺激或运动锻炼时，收缩能力被促进，以增加心输出量。与之相反，在阻性心力衰竭时，或用 β-肾上腺能阻滞剂治疗，

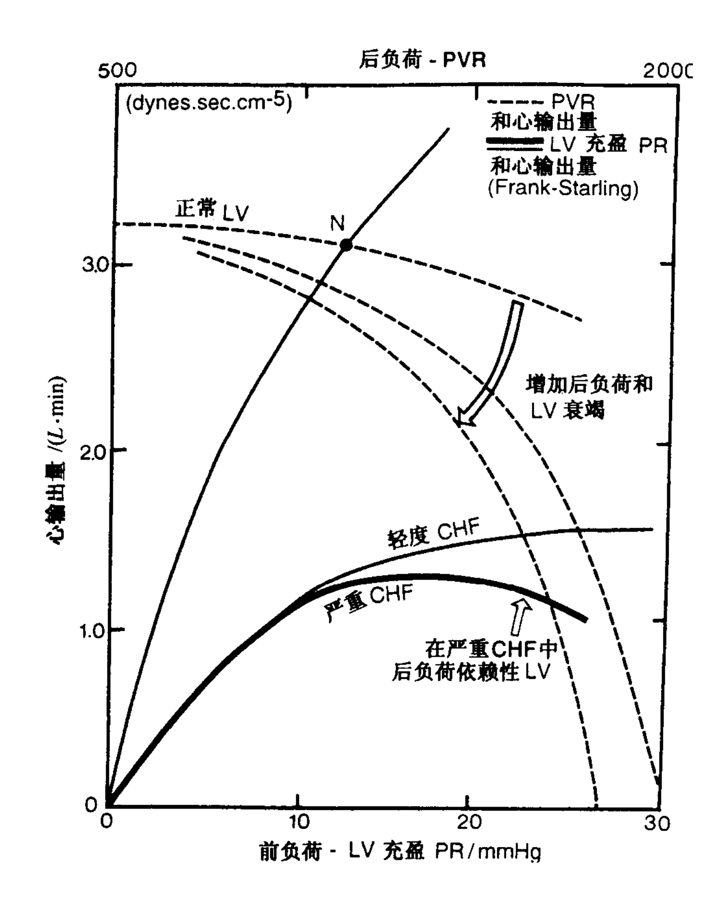


图 15-4 前负荷和后负荷对心输出量的影响。在正常情况下，伴有前负荷的增加，心输出量增加，当后负荷增加时，它只有轻度减低（三个因素的相互关系）。在轻度阻性心力衰竭（congestive heart failure）（CHF），增加的后负荷减低心搏出量，以平衡前负荷增加的效应，从而曲线变平。在严重的 CHF，后负荷很高，左室功不佳，所以心输出量减低（Starling 曲线的下降臂）。PVR：外周血管阻力（peripheral vascular resistance）。dyne：达因（力的单位）。

收缩能力减低，意味着心搏出量减少。

心搏出量的测量

Fick 原则（Fick prinvciple） 是经典的测量心搏出量的方法。用动脉穿刺样品和混合中央静脉样品比较动静脉的氧区别。用呼吸量测定法（spirometry）测定氧摄入量。心输出量就是氧摄入量所需的血量。这个方法的缺点在于它是损伤性的（invasive）。

指示剂稀释法（indicator-dilution method） 利用一种染料，例如 indocyanine green，注射于上腔静脉。在心室中，涡流使染料和血液混合，在主动脉中染料的出现和消失取决于心输出量。在运动锻炼时，在动脉循环中染料浓度的峰值较低，染料的出现与消失也快。氯化锂（lithium chloride）是一种新的指示剂稀释技术，而且不是损伤

性的（Band et al.，1997）。

热稀释法（thermodilution） 是Swan-Ganz损伤性导管法的一部分（见图16-9）。把已知量的冷生理盐水注入中央静脉循环。在导管尖端部温度下降的速率取决于心输出量。

多普勒测定法（Doppler determination） 测定心输出量的最大优点是此法是非损伤性的，虽然此法仍在发展改进之中。用超声波加在通过二尖瓣的血流上。对血流速度发生反应，其信号返回到声音-接收晶体上。返回的信号对血流的速度发生反应，而发生频率的转变。二尖瓣口的面积用二维的超声波心动描记法（two-dimensional echo cardiography）测量。心输出量根据血流平均速度和二尖瓣面积进行计算（Fisher et al.，1983）。利用这种技术，可以测定运动锻炼时的心输出量，在轻度运动锻炼时，心输出量可从正常休止状态值6—7L/分，上升到14L/分，在有训练的运动员，在剧烈的运动时，心输出量可达25L/分。阻性心力衰竭时，心输出量很低（图15-4），在运动时组织灌流不充分。在心源性休克（cardiogenivc phoch）（例如在严重的心肌梗死时），心输出量很低，甚至在静息状态下组织灌流也不充分，此时有生命的危险。

功和心输出量

一般讲来，当心率增加时，心输出量、心肌功和心肌氧摄入量都增加（图15-5）。

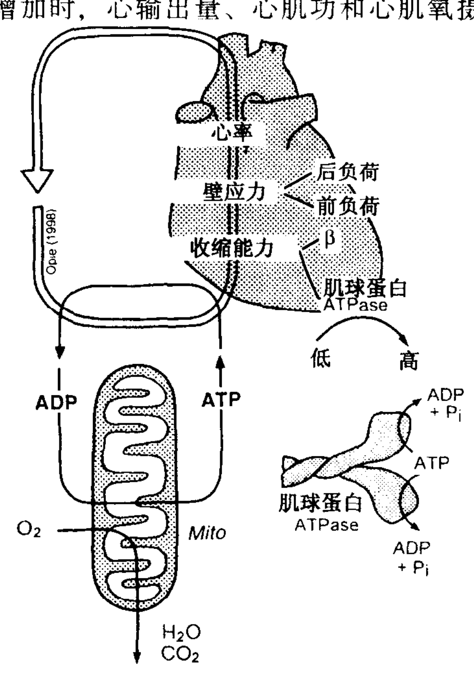


图15-5 心肌对氧的需求。心肌对氧的需求和心脏的负荷（壁应力）、心率以及收缩能力有关。后者与几种因素有关，包括胞质溶胶钙和肌球蛋白ATPase活性。线粒代谢增加。可增加氧摄入。氧需求的各种决定因素和线粒体引起的氧摄入之间的联系是通过ATP裂解为ADP来完成的。后者是线粒体（mitochondrial，mito）氧摄入的重要信号。

心输出量和外部功（external work）相关，这是指一个物体被上举一定距离时所做的功。对于心脏讲来，心输出量就相当于这个被上举的物体，而物体移动时所对抗的阻力就是血压。

每分功＝收缩压或平均血压×CO（心输出量）

外部功和室壁应力增加的差别，可用下述比喻进行解释：一个人站立并持重箱，不做任何功，但很疲劳，和另一人相比，举起较轻的箱子，做外部功，而不感疲劳。内部功（internal work）较高的另一种情况是压力功（pressure work）（图 15-6）。与此相反，

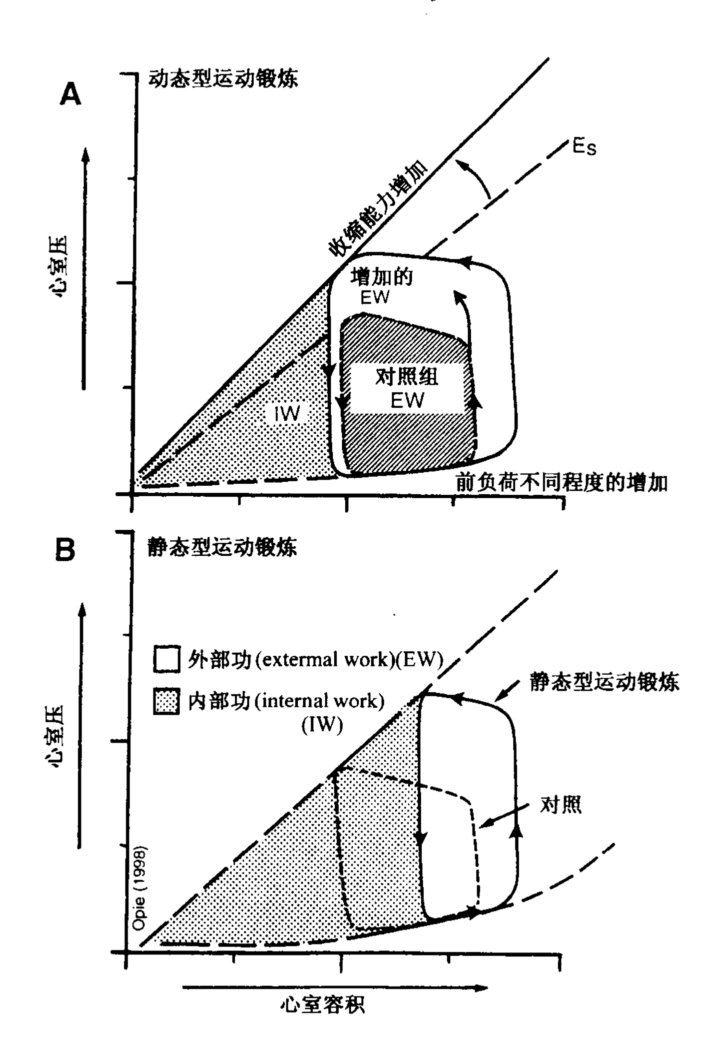


图 15-6　动态型和静态型运动锻：对 PV 环的效应。在动态型运动锻炼时，交感性兴奋增加收缩能力。改变收缩末期压力-容积的关系（E_S）。更大的静脉回流不同程度地增加前负荷。这取决于姿势和收缩反应（关于犬的资料，见图 15-7）。其结果是外部功的增加比内部功（IW，用点状区表示）增加大。在静态型运动锻炼时，后负荷大大增加（见图 15-2 中 BP 和 PVE），所以，效能低的和需要更多氧的内部功也大大增加。参看容积功和压力功的相反效应（图12-17）。进一步的概念，见 Suga et al.（1982）。

当心脏处于容积负荷时，增加的氧摄入消耗于完成外部功，而不是内部功。

心室壁应力的增加（Increased ventricular wall stress）是对外部功和内部功的共同因素。壁应力（图 12-15）和心肌氧摄入有相关性。壁应力的总的概念包括后负荷变化引起的效应，因为后负荷的增加，要求收缩期壁应力的增加。壁应力也包括前负荷的变化，它产生舒张末期壁应力。壁应力使产生肌肉收缩所需的能量不引起外部功。而且，在收缩能力增加的状态下，收缩期壁应力增加很快。所以，从壁应力的角度考虑问题，对心肌氧摄入的问题可具有一个全面理解。壁应力和临床上大部分心肌氧摄入问题有关系。这里可能还有一个代谢的成分，虽然较小，但在某些特殊情况可以很突出，例如在循环中自由脂肪酸异常增高时。所以，在固定的心率时，心肌壁应力是心肌氧摄入的主要决定因素。当心率发生变化，壁应力未发生变化时，则心率就成为心肌氧摄入的主要决定因素。有一些临床指标间接地反映氧摄入（表 15-3）。

表 15-3 心肌摄入的某些指标[a]

指标	优点	评注
心率	极为简单	非常好的相关性[b]
两部分乘积[b] 心率-压力（RPD） 收缩压×心率	非损伤性，容易	对收缩状态无容许限度（allowance）
三部分乘积[a] 上面的指标×收缩射血时间	非损伤性，更困难	对收缩状态有一些容许限度
时间-张力指标[a]	优点较少，需要用损伤性方法	应当叫做“时间-压力”指标，很少应用
压力-容积面积[c]	直接来自压力-容积环，不需要设定	临床上对人类有用，但这是损伤性的
压力-功指标[d] （SRP×HR×SV）	非损伤性近似法	应当严格是在射血期压力和血流的整合

[a]为了谨慎，可参阅 Baller et al.（1981）。

[b] Gobel et al.（1978）

[c] Takaoka et al.（1993）

[d] Rooke and Feigl（1982）

在紧密型主动脉狭窄（tight aortic stenosis）时，心输出量和心脏功之间有明显的不一致性，前者倾向于降低，后者显著增高，这是由于三种原因引起的：①压力功增加，这是因为射血时需要更大的室内压力，以通过变窄的主动脉瓣；②动力学功（kinetic work），正常情况下很低，可略而不计，但在横面积显著变窄时，则急剧升高；和③肥大的心室需要更多的内部功，完成同样的心搏出量（图 15-6）。所以，毫不奇怪的是，在严重动脉狭窄和 LV 肥大的病人，氧需求比正常时高很多，在运动时可发生缺血心绞痛，甚至在无冠状动脉疾病时也可以发生。

运动锻炼

动态型和静态型运动锻炼时压力-容积环（pressure-volume loop）的影响有明显差异

(图 15-6)。动态型运动锻炼大大增加的静脉回流可增加前负荷，而收缩能力的增加，可使终末-收缩期点（end-systolic point）向上移位（见图 12-6)。所以，外部功的增加是很大的，而内部功增加较少。静态型运动锻炼大大增加后负荷（见图 15-2，BP 和 PVR)，所以效应低的内部功增加。所以静态功（static work）比预期的氧需求要大的多。

在动态型运动锻炼时，心输出量必需增加许多倍。所以，心搏出量或心率可见增加，或二者都增加。人们认为，对动态型运动锻炼的主要适应作用是增加心率。此外，PV 环也有变化。PV 环的收缩期和舒张期成分都增大，以增加外部功（图 15-7)。PV 环的舒张早期部分移向下方，所以 LV 充盈增加，甚至在无左房压力增加时也是这样(Cheng et al.，1992)。其所牵涉的机制比较复杂，并且伴有交感性刺激和心动过速。这种由运动锻炼诱导的 PV 环的变化意味着，在运动锻炼时，正在做更多的外部功，但做的内部功较少，甚似 β-肾上腺素能刺激效应（见图 12-18)。

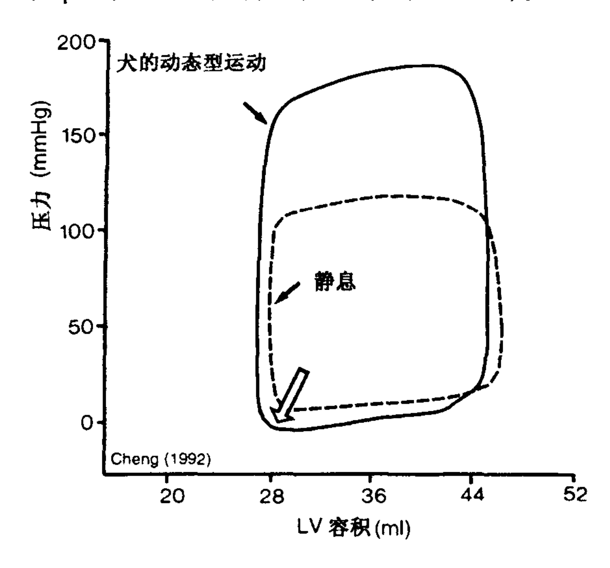


图 15-7 运动锻炼促进 LV 早期充盈。犬在运动时，LV 压力-容积环的舒张早期部分移向下方（空箭头)。舒张早期压力的降低，增加跨壁充盈压力和血流，以代偿运动时缩短的舒张期。根据 Cheng et al.（1992）修饰，经美国心脏学会允许。

由于静脉回流增加，预期发生的舒张末期容积的增加，可被收缩能力的增加部分地抵消（肾上腺素能刺激的增加，这使心脏增加心搏出量，而不需舒张期纤维长度的任何变化)。动物实验说明，Starling 定律的纤维长度的增加最常见于很低的充盈压力时（出血性休克，脱水)，或对呼吸变化的胸内压力发生反应时，或在剧烈运动时，作为一种心搏-对-心搏的调节机制也可发生纤维长度的变化（Vatner et al.，1972)。所以，在对动态型运动锻炼发生正常反应时，心动过速要比静脉充盈压的改变起的作用要大。人类在斜卧和仰卧位置锻炼时，上述的情况也是发生的。直立状态和仰卧状态相比，静脉回流减少，所以在静息时有较低的舒张末期血压，较低的心搏出量和较高的心率（Poliner et al.，1980)。在此情况下，增加静脉回流要比在斜卧锻炼时，预期要起更重要的作

用。事情确实如此，但在实际上，直立和卧位锻炼之区别较小，主要的适应机制是增加心率，Starling 机制起的作用较少（Poliner et al.，1980）。

在剧烈运动锻炼之始，迷走性张力减低和肾上腺素能兴奋增加，这可以解释为什么心率可加倍（图 15-8）。甚至 β-肾上腺素能受体被 β-阻滞剂所封闭时，在最大的锻炼时心率仍可倍增，因为根据竞争性拮抗作用（competitive antagonism）的原则，增加的 β-肾上腺素能兴奋可以从受体上置换 β-阻滞剂。然而，心率达到的绝对值是降低了。在心脏去除了神经的犬（Donald and Shepherd，1963），心率仍可增加，虽然增加很慢，且比对照组增加的少，这是因为迷走兴奋没有去除。循环中增加的儿茶酚胺，而不是局部释放的儿茶酚胺，是心动过速的主要刺激因子。肾上腺素能兴奋增加的另一个后果是血液从腹部器官（α-肾上腺素能血管收缩）到心和肺的重新分布（Flamm et al.，1990）。

对跑步的反应

现以跑步为例，扼要叙述动态型运动时，循环和心脏的变化（图 15-8）。当跑步开始时，腿部肌肉收缩，以增加静脉回流，它激发 Starling 机制和刺激心房机械感受器，班布里奇反射（Bainbridge，反射）（图 13-3）。对于运动锻炼时非常重要的心动过速的主要刺激，主要来自自主神经系统，后者对中枢性警觉机制发生反应，使跑步者进入起跑准备状态。开始时，迷走张力减退（图 15-9）。随后，在心脏中突触间隙释放去甲肾

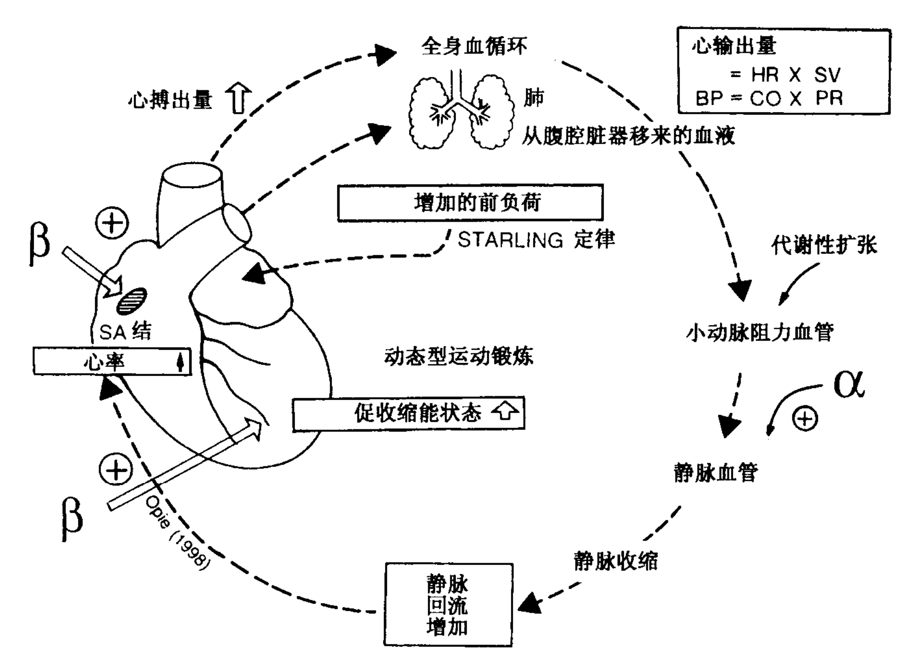


图 15-8 动态型运动锻炼对循环的影响。在动态型运动锻炼时，增加心输出量的主要因素是心动过速伴有前负荷增加（Starling 机制）和收缩能状态（inotropic state）（收缩能力，contractility）的增加。β-肾上腺素能刺激（β）增加心率（HR）和增加收缩能状态。α-肾上腺素能刺激（α）收缩静脉容量血管（venous capacitance vessels），增加静脉回流，使血液从腹腔脏器移向肺。

上腺素，刺激围绕窦结的 β_1 -肾上腺素能受体，起搏器电流发生反应，心率进一步增加。从肾上腺释放肾上腺素也可促心肌 β_1 -肾上腺素能反应。持续的运动锻炼引起从终末神经元和肾上腺释放儿茶酚胺，血中儿茶酚胺水平增加。心率的增加是运动锻炼时心肌氧摄取的主要调节因素。这时所需的外围血管扩张，其来源较为复杂，一部分来源于自主神经，一部分来源于骨骼肌运动形成的代谢产物（见下一节）。而且，收缩压也会增加，这是因为心输出量的增加，所以收缩期后负荷也将增加。在运动锻炼时，发生肾上腺素能刺激，这是根据血浆去甲肾上腺素值倍增（Chidsey et al.，1962）和去甲肾上腺素从心脏释放进入冠状窦来证明的（Cousineau et al.，1977）。毫不奇怪的是，当给以 β-肾上腺素能阻滞剂时，运动锻炼所能达到的水平受到影响，所以，在正常人运动锻炼达到其极限时，在 β-阻滞剂以后，心输出量约低 25%左右。

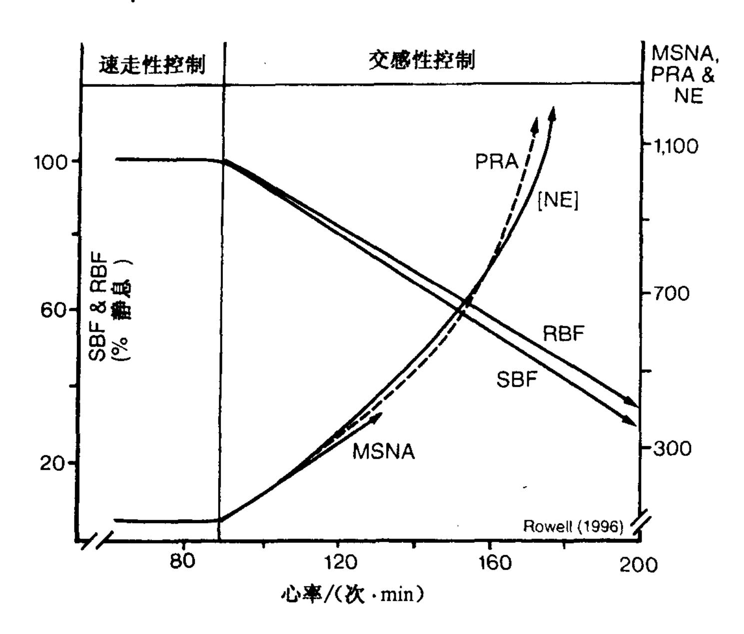


图 15-9 动态型运动锻炼对迷走和交感性调控作用的影响。当心率接近 100 次/min 时，迷走兴奋接近完全停止，开始交感性效应。循环中去甲肾上腺素（NE）和血浆中肾素活性（plasma renin activity，PRA）增加，还有直接测定的肌肉交感神经活性（muscle sympathetic nerve activity，MSNA）的增加。同时，内脏血流（splanchnic blood flow，SBF）和肾血流（renal blood flow，RBF）减少。根据 Rowell et al.（1996）修饰。

总而言之，在人类活跃的动态型运动锻炼时，可发生下述血液动力学的变化：心输出量可增加高达 3 倍，心率近于增加一倍，舒张末期（Starling 效应）容积可增加 1/4，射血量增加，同时有显著的主要是收缩期血压的增加（Flamm et al.，1990）。收缩末期容积是收缩能力的指标（见表 2-5），在运动锻炼的全过程中减低，并在运动结束时，可显著地减少一半，这大概是循环中高水平儿茶酚胺和功的负荷减少，这二者联合作用的结果。当犬类剧烈运动时，收缩能力和心率是主要变化（Vatner et al.，1972）。

动态型运动锻炼的神经体液反应

在分级的动态型运动锻炼时，除血浆儿茶酚胺增加外，肾素、血管紧张肽Ⅱ和神经肽 Y（neuropeptied Y）也见增加（Rowell et al.，1996）。这些变化在心率 140 次/min 时开始明显，而且以后增加很快（图 15-9）。交感神经对运动的肌肉的释放是利用微电极技术直接测量来证明的。这种活性增加和动态型运动的量有关系。（Rowell et al.，1996）。交感神经活性增加的重要性可总结如下：（1）心率和心输出量增加；（2）血液从内脏器官和肾脏发生血液重新分配；（3）肾血流减少和 β-肾上腺素能刺激增加导致肾素-血管紧张肽系统的激活，它们既是血管收缩性的，又可通过促进神经传递和释放去甲肾上腺素增加收缩能力（见图 14-5）。

动态型运动锻炼时的外周阻力

在动态型运动锻炼时，外周小动脉血管扩张明显，对运动肌肉的血流增加（运动性充血，exercise hyperemia）。自主神经性的和局部代谢因素与此都有关系。在正常情况下，α-介导的血管收缩引起静息状态下小动脉张力。在运动锻炼时，静脉回血的增加，可刺激低压受体，缓解外周血管收缩。随着运动锻炼的强度增加，其他血管收缩因子，如血管紧张肽Ⅱ和神经肽 Y 开始起作用。运动锻炼时的代谢产物，首先在较小的小动脉中导致对 β_2-介导的远端血管收缩作用的抑制，随后在运动锻炼的更强烈的水平上，解除 α_1-介导的对较大的小动脉的控制作用（Anderson and Faber，1991）。对循环中肾上腺素水平的增加发生反应而引起有 β_2-介导的血管扩张，也及时起作用。在运动锻炼时冠状血管也发生血管扩张，引起血管扩张的代谢产物不但已经完全澄清，而且还包括腺苷和氧化氮的形成，以及其他因子，例如质子、二氧化碳和钾。氧化氮在控制对肌肉的血流方面，在静息期比运动锻炼期起的作用更大（Endo et al.，1994）。有趣的是，氧化氮可增加运动骨骼肌的葡萄糖摄入量，这大概是通过形成环鸟苷酸来完成的（Young et al.，1997）。氧化氮可能由于对血流的增加发生效应，在血管内皮中形成。

静态型运动锻炼和反射性刺激的中枢整合作用

在静态型运动锻炼时，血压增加的起始并不立即明显，因为外周血管阻力仍保持不变，而心输出量只轻度增加。中枢神经性命令（center neural command）一定会起作用，因为在神经肌肉阻滞时，全部麻痹的个体在希望麻痹的肌肉进行收缩时，仍可增加心率和血压（Gandevia et al.，1993）。这说明，中枢性前馈机制（central feed-forward mechanism）本身，即可驱动心血管系统，而不依靠来自肌肉的外周反馈作用（peripheral feedback）。命令的连锁来自大脑皮质到下丘脑，再到延髓的血管运动中枢，沿交感神经流而传递。然而，在强烈的静态型运动锻炼，当肌肉变得缺血时，肌肉中的 C 纤维被刺激，引起小动脉血压反射性增加（肌肉加压反射，muscle pressor reflex）。这个反射的传入臂把兴奋传给延髓中的孤核（nucleus solitarius）（孤束核，solitary tract nucleus），

再从这里到达非常有限的下丘脑区域，后者在受到刺激时引起在运动锻炼时非常相似的血压反应（Eldridge et al.，1981）。这个下丘脑部位和大脑皮质以及延髓中的心血管控制中心都发生联系。在静态运动锻炼时，输出性兴奋从下丘脑传到延髓中的交感性血管运动中枢，后者协调交感性反应，主要通过增加心输出量增加血压。

在动态型运动锻炼时，中枢命令从大脑皮质把信号传给下丘脑，再传向延髓，起始时是去除迷走性传出作用。这个迷走神经的抑制反应是由位于延髓的迷走神经核（vagal nuclei）所介导的，以前名曰心脏抑制中枢（cardioinhibitory center）。以后，随着心率增加，来自延髓血管运动中枢的交感性传出见增加（图 15-9），这是对各种刺激发生反应的结果，包括持续性中枢命令、迷走神经核对交感性血管运动中枢正常抑制作用的去除，压力反射对收缩压增加的敏感性的降低，还有其他一些尚未了解清楚的因素，其中包括来源于运动肌肉的反射作用。

应当看到，位于下丘脑的三个心血管调控中心，其中迷走神经核和交感性血管运动中心的作用并不是彼此孤立的。在它们之间持续存在着信息的交换。也应当强调的是，这些控制中心并不像以前认为的那样，都已经是确定了的，所以在详情方面还有许多争论。

虽然有这些保留意见，但全部调控作用给人的图像包括一个对心脏和血管的直接下行的前馈性调控作用（straight-down feed-forward control），特别是在动态性运动锻炼时。此外还有一个对来源于肌肉的反射性信号的整合作用，特别是静态性运动锻炼时（图 15-10）。

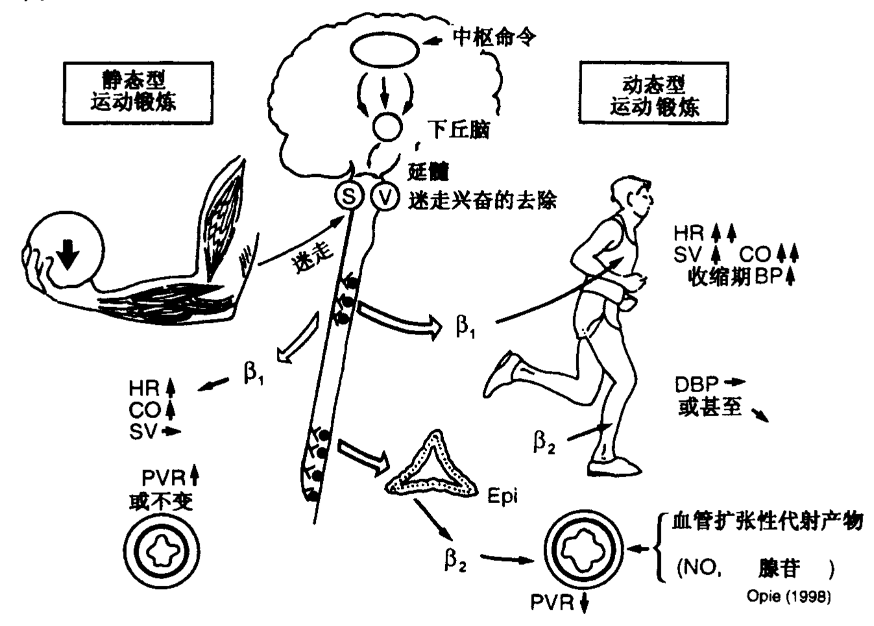


图 15-10 运动锻炼时中枢和外周的联合控制作用。在动态型运动锻炼时，人们认为，中枢性命令起主要作用，而在静态型运动锻炼时，则来自运动着的肌肉的反射变得更为重要。本图左侧关于静态型运动锻炼的模型系根据 Shepherd et al.（1981），图的其他部分是由 L. H. Opie. 设计的。HR：心率；CO：心输出量；SV：搏出量；PVR：外周血管阻力；β_1：β_1-肾上腺素能；epi：去甲肾上腺素；DBP：舒张期血压。

运动锻炼时心肌能量代谢

利用冠状窦导管可以研究运动锻炼时人类心脏的代谢类型。在短暂的运动锻炼以后，可见乳糖对有氧代谢的供应明显增加。所以，心脏吸取并氧化乳糖，后者是由外周肌肉组织产生的。

在运动锻炼时，随着下述每一个决定因素的增加，心肌的氧摄入也增加。这些因素包括心率、收缩能力和壁应力（图 15-5）。当血压增加时，对后负荷的增加发生反应，引起壁应力的增加。由于功增加，细胞代谢信号被启动，以保证代谢底物的充分流入，最终在三羧酸循环中被代谢，以产生足够的三磷酸腺苷（ATP）。随着胞质溶胶中 ATP 因收缩而快速转化为 ADP，线粒体对氧的摄入和 ATP 的形成也被刺激，$NADH_2$ 转化为 NAD，三羧酸循环受到刺激，对葡萄糖、乳糖和自由脂肪酸的摄入也被促进（见图 11-12）。关于心脏做的功增加时，刺激葡萄糖摄入的机制，尚不清楚，但已知它包括葡萄糖跨肌纤维膜的传递。对氧化氮发生反应，胞质溶胶中环腺苷单磷酸（cAMP）的增加，对葡萄糖摄入增加有关系（Young et al.，1997）。乳糖摄入增加，在 NAD 存在和丙酮酸脱氢酶的存在下，丙酮酸传入线粒体的途径被促进。自由脂肪酸摄入增加的机制和线粒体代谢的增加有关，也和去除乙酰 CoA 和 $NADH_2$ 以促进 β-氧化环路有关。增加线粒体呼吸作用的刺激尚未完全了解，但似和增加的心肌工作促使了 ADP 的增加以及线粒体钙水平增加这两方面联合作用有关系（见第 11 章）。

对于运动锻炼的心脏，和正常心脏一样，消耗的代谢物质是它能得到的物质。所以，在运动锻炼的早期，当乳糖水平很高时，以乳糖为主。在延续长时间的运动锻炼时，血中乳糖用尽，自由脂肪酸增加，就以后者为主。在剧烈的运动锻炼的起始，心脏所得的代谢底物不足时，糖原就被裂解，对糖原的利用就超过了外源性葡萄糖（Goodwin et al.，1996）。

动态型（有氧性）运动训练和心脏

在有氧训练（aerobic training）时，静息心率降低（Blumenthal et al.，1990），这是由于交感和副交感性神经对心脏刺激的平衡发生变化的结果。静息时和最大运动时心率的减低，这是运动训练的两个主要特征。在训练以后，无论在静息状态或在运动时，β-肾上腺素能的阻滞，在减低心率方面的效果减少（Ekblom et al.，1973）。所以运动训练的效应和 β-肾上腺素能的阻滞有点相似（Brundin et al.，1976），受过训练人达到的运动水平，和 β-阻滞的个体达到的运动水平相比，要高得多。

运动员的心脏　受过高度训练的运动的心脏大小显著增加，而心动过缓是这个现象的一个解释，其机制是舒张期充盈时间的增加（图 15-11）。真正生理性肥大应和引起病理性肥大的某些疾病区分开来（Ikaheimo et al.，1979），后来在年轻运动员中可引起突然死亡。现在还不清楚，耐久性运动员心脏肥大的刺激是长期工作负荷（包括容积和压力负荷）的结果或是由于儿茶酚胺长期刺激的结果。生理性 LV 肥大和病理性 LV 肥大可根据其表现进行区分，包括同时发生心动过缓和多普勒超声波心动描记法显示的

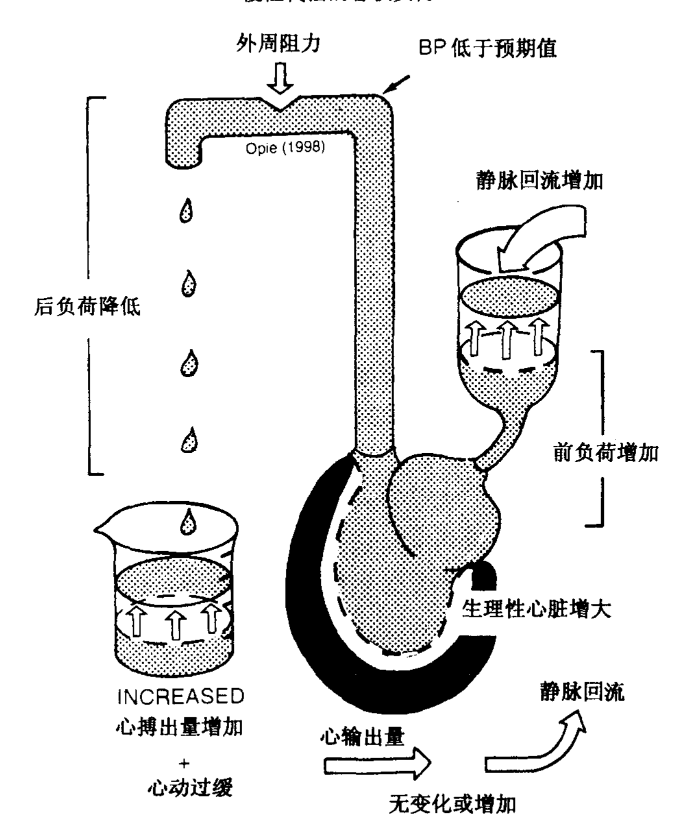


图 15-11 运动员的心脏。本图为简化的形式。动态型运动训练的适应作用可看作是对慢性容积负荷的代偿性反应，包括生理性心脏增大（physiologic cardiomegaly）。

舒张早期充盈的增加而不是受到损害。运动员的迷走性张力增加（无论是绝对的或是相对的），引起过度的心动缓慢，和房室间传导的延长（延长的 PR 间期）和去极化的异常。在一些稀有的例子中，窦结的功能被抑制，所以有些心搏不能产生，而引起低血压的阵发状态。有时通过房室结的传导也发生延缓，以致出现 Wenkebach 现象（Wenkebach phenomenon）（图 5-20）。过度训练产生的这些效应，可通过减少训练而缓解。

在这种生理性肥大和病理性肥大之间，可见重要的区别（见第 13 章）。Scheuer 和 Buttrick（1987）比较了重复儿茶酚胺刺激激发的肥大效应和大鼠训练诱发的肥大效应。他们发现，病理性肥大妨害了心肌舒张，而生理性肥大可以使心脏更好地收缩和舒张。

利用运动锻炼作为保护心脏的预防措施　目前认为，缺乏运动锻炼是心血管疾病的一个主要的独立的危险因素。与之相反，在中年和老年人中，运动训练伴有所有原因的死亡率的降低（Paffenberger et al.，1993）。动态型运动锻炼对于防止缺血性心脏疾病的明显的良好作用，现有以下的解释：首先，运动锻炼可以通过非特异方式改变危害因素，例如，改善血中类脂的构成（Heath et al.，1983）或降低血压（Martin et al.，1990）。第二，运动锻炼对冠心病的发展可无直接影响，但可以影响心肌对某一给定程

度的冠心病的反应。例如，冠心病的心律不齐原性效应（arrhythmogenic effect）可以降低（Posel et al.，1989）。在运动锻炼之后，儿茶酚胺从心脏的释放减少（Cousineau et al.，1977），可能就是发挥作用的一种变化。第三，运动锻炼可促进迷走神经系统的总活性，这可以用心搏对心搏的时间变化来检查（Goldsmith et al.，1992）。这种增加，对缺血和心室心律不齐有保护作用（Lubbe et al.，1992）。一般讲来，在静息时，慢的心率是比较快心率更为长寿的一个体征。根据这个观点，动态型运动而不是静态型运动更具有保护作用，因为这种运动比静态型在运动时有更大的心率增加（Martin et al.，1990）。第四，运动训练可开通冠状侧支循环血管。在犬中出现的是心外膜侧支循环，对其功能意义仍待解答（Neil and Oxendine，1979）。第五，运动锻炼对硝酸甘油试验发生反应，可增加冠状血管扩张的程度，说明内皮功能有改变（Haskell et al.，1993）。第六，运动训练通过增加葡萄糖跨越肌细胞膜的输送，有助于缓解胰岛素耐受性，并从而改变许多情况，包括肥胖和成年期发病的糖尿病（maturity-onset diabetes），后者又可诱发心血管疾病。

运动锻炼诱导的心律不齐　人们关心的一件事情是，运动锻炼可能诱发心律不齐。在绝大部分例子中，这种心律不齐和冠心病有关，在此情况下，运动锻炼可增大缺血的负性心效应。此外，全身性循环的变化也起一定作用。在运动锻炼时，儿茶酚胺可增加高达 15 倍，血浆钾也可增加一倍，而血液 pH 值可减低 0.4 单位（Peterson，1996）。这些由运动锻炼引起的每一种变化，都可在静息时诱发心律不齐，然而一个矛盾的现象是，正常人是可以耐受的。人们提出的解释是，肾上腺素能刺激可以抵消外部钾水平增加的有害作用，或反过来也是这样。对于这种相互拮抗作用的解释是，肾上腺素能刺激，在 K^+ 诱导的去极化时，可增加钙电流的内向流动，外部高 K^+，可缩短动作电位，从而可缓解钙诱导的后去极化作用（afterdepolarization）的危险（Paterson，1996）。心律不齐的主要危险可发生于运动锻炼之后，这时血钾一过性降低到低钾水平，但儿茶酚胺仍很高。这些伴随运动锻炼和心脏缺血的、心脏以外的化学变化之间可以相互作用，减低去甲肾上腺素的保护作用，并扩大血钾和 pH 值变化的有害效应（O'Neill et al.，1997）。所以，在事先已有冠心病时，剧烈运动锻炼常可触发突然死亡，尤其是未经训练过的案牍工作个人，他们的迷走张力一般都较低（Mittelman et al.，1993）。与此相反，规律地进行有氧锻炼，对心血管性疾病和突发性心脏性死亡有保护作用。

情绪紧张、脑和心脏

和动态型运动锻炼一样，情绪紧张也是儿茶酚胺释放的一个潜在性来源（图 15-12）。与此密切相关的是紧张的脑力活动，例如，强迫性用脑运算算术题。精神忧伤，通过下丘脑和延髓中心，导致肾上腺素能系统活性增加，包括循环中肾上腺素增加，从而 β-肾上腺素能活性被增强。β-肾上腺素能性释放的增加，也导致一系列变化，促进心肌氧摄入：心动过速，收缩能力加强和心输出量增加（Freyschuss et al.，1988）。

心理性紧张一般引起外周血管阻力降低（Freyschuss et al.，1988；Schmieder et al.，1987），同时有内脏血管收缩（图 15-11）。此时甚至可见前臂血流显著增加，这反映活跃的外周血管扩张，和血压较小的增加（见图 14-7）。这些反应部分地和动态型运

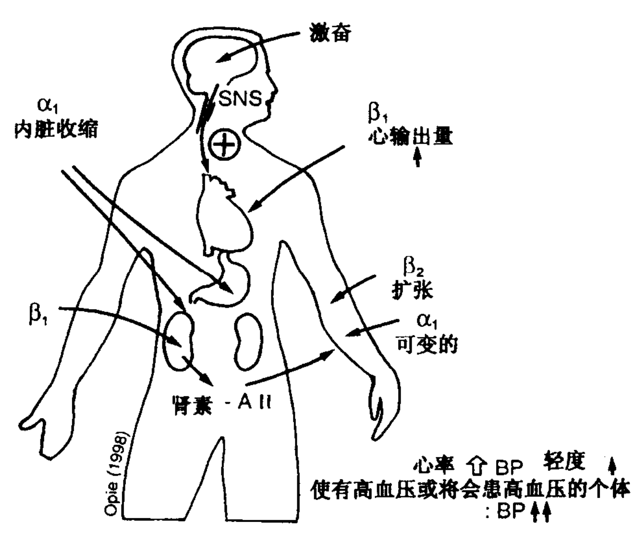


图 15-12 急性情绪紧张反应。 注意：和动态型运动锻炼有某些相似之处（图 15-10）。在严重情绪紧张时，肾上腺素的释放和 β_2-介导的外周血管扩张，防止舒张期血压主要的上升。与此相反，在高血压的个体，或会变成高血压者，这种情绪紧张可引起外周血管收缩和明显的血压升高。SNS：交感神经系统（sympathetic nerve system）。

表 15-4 运动锻炼、精神紧张、容积和压力负荷对血流动力学参数[a]

	HR	SV	CO	PCR	BP
容积负荷	++[b]	0 或 +	++	0 或 +	0
压力负荷（高血压）	+	0	+	++	++
运动锻炼，动态型直立	+++	+	+++	---	+SBP，-DBP
运动锻炼，静态型	+	0	+	0 或 +	++
精神紧张	++	+	++	-	+
肾上腺素灌流	++	+	++	-	+SBP，-DBP
去甲肾上腺素灌流	±	±	±	++	++
乙酰胆碱	-	-	-	-	-

[a]资料来源：直立自行车锻炼：Iskandrian et al.（1983）；静态型运动锻炼：Lind et al.（1967），Shepherd et al,（1981），精神紧张：Freychuss et al.（1988）；Schulte and Neus（1983）；infusion of epinephrine；Straton et al.（1985）；去甲肾上腺素灌流：Barcroft and Swan（1953）。

[b]+：增加的效应；-：减少的效应；SBP：收缩期血压；DBP 舒张期血压；HR：心率；SV：心搏出量；PVR：外周血管阻力。

动锻炼的反应相似（表 15-4）。很可能，有些个体，有增加外周血管阻力的倾向，这大概是通过过度的 α_1-肾上腺素能介导的血管收缩作用而引起的（Ruddel et al.，1988）。这些个体有随后发生高血压的最大危险（Santangelo et al.，1989）。在血压正常的个体，

主要是血浆肾上腺素在精神紧张时见增加，肾上腺通过 β_2 刺激，主要是血管扩张作用 (Freyschuss et al., 1988, Grossman et al., 1989)。然而，处于高血压边线上的个体，可见肾上腺素和去甲肾上腺素都增加，后者是血管收缩性的。在处于高血压边线上的个体，其血循环中儿茶酚胺大大的增加，和精神紧张时血压增高有关系（Nestel, 1969)。有假说认为，反复性高血压发作，可损伤血管内皮，从而促进慢性高血压的发展（见第14章）。在真正高血压的个体，在精神紧张时，外周阻力增加，而不是减低（Schmieder et al., 1987)。

心理性精神紧张在发生突发性心脏死亡方面可能起一定作用。(Leor et al., 1996)。情绪紊乱可诱发急性心肌梗死，其发病约为病例的24%（Tofler et al., 1990)。一种新描述的个性特征，即D型个性（D指忧伤，distress)，在其中情绪忧伤受到抑制，此时在患有冠心病的个体中，可预示死亡增加4倍（Denollet et al., 1996)。一个假说认为，反应链从中枢性忧伤和激发开始，通过下丘脑和延髓传导到心血管肾上腺素能激活反应 (Skinner et al., 1985)，同时心律不齐原性第二信号（arrhythmogenic second messenger)，cAMP，在心肌也有可能增加到致死水平（Lubbe et al., 1992)。

总　结

1. **心输出量**　这是心搏出量（strok volume）和心率的乘积。在动态型运动锻炼时控制心输出量的主要因素是心率。其他因素包括前负荷、后负荷和收缩能力。心输出量（cardiac output）是心脏外部功的重要成分。一般讲来，增加心输出量的同样的因素也增加心肌的氧摄入，但这里也有重要的区别，这取决于心脏完成的内部功的量，后者在压力负荷时明显增加，其中也包括静态型运动锻炼。与之相反，在容积负荷时（和静态型运动锻炼相似），内部功少量增加，外部功和氧摄入和心率呈比例。
2. **壁应力和氧摄入**　外部功和内部功的增加都可加重壁应力。内部功对氧的需求甚高（手拿着很重的箱子的人），甚至在严格的物理学名词意义上，并没有做功（因为物体并未移动）。内部功需要产生壁应力，后者甚至在心室大小无变化时也可以增加，因为壁应力取决于压力和半径的乘积。当心脏扩张时（心衰时），壁应力增加，所以心脏的大小就成为氧需要的主要决定因素。所以，关于壁应力的概念可使人们对复杂的心肌氧需求具有一元化的观点。
3. **运动锻炼：动态型和静态型**　运动锻炼是生理性氧摄入增加的最好的例子。在动态型和静态型运动锻炼之间，有很重要的区别。动态型运动锻炼时，心输出量的增加是由静脉回流的增加和心率增加（这是主要因素）以及收缩能力的增加联合介导的。此外，收缩压增加而不是舒张压增加。与此相反，在静态型运动锻炼，收缩压和舒张压都增加，这大概是因为起源于肌肉的反射作用，由C纤维传导到达延髓和下丘脑的心血管中枢所引起的。在动态型运动锻炼时，大脑命令的增加，和前馈作用引起的交感性肾上腺素能活性增加，是关键性的调控机制。
4. **心肌对运动锻炼的反应**　随着心率和血压的增加，需要更多的外部功和需要更多的氧摄入。较高的心肌氧摄入反映ATP产生的增加。线粒体代谢被更大的ADP形成率和线粒体钙的增加所驱动。糖原在运动锻炼的心脏中，对能量代谢可起特殊的

作用。尤其是在心脏功开始增加时。

5. 情绪紧张　在此情况下，心肌增加的对氧的需求是由 β-和 α-肾上腺素能活性联合介导的。在正常的个体，肾上腺素的分泌居主导地位，心动过速常伴有心搏出量的增加，外周血管扩张，和使人惊奇的轻度血压增加。但是，在高血压的个体，或处于高血压边线的个体，情绪紧张可诱导明显的血压增高。
6. 运动员的心脏　在此情况下，心动过缓和生理性左室肥大同时发生。和病理性左心肥大的区别要根据它们所发生的各种表现，和根据在生理性肥大时，可见舒张期充盈的改进。
7. 耐久性运动训练　通过反复的有氧运动锻炼，可克服缺乏运动锻炼的状态，后者是发生心血管疾病的重要危险因素。所涉及机制是多方面的，其中包括迷走性张力的促进。

鸣谢：对英国剑桥大学生理实验室的 Dr D. Paterson 的建议及协助表示谢意。

复习题（大学生用）

1. 列出并解释决定心输出量的每一个主要决定因素。
2. 静态型运动锻炼和动态型运动锻炼之间，在（a）心率，（b）心输出量和（c）血压之间有何不同？
3. 壁应力和心肌氧摄入之间有何关系？
4. 在静态型运动锻炼时，收缩压和舒张压都增加，描述其涉及的反射传导途径。
5. 运动锻炼和情绪紧张都可见儿茶酚胺释放的增加，它们的血流动力学效应有何区别？

复习题（进修生用）

1. 在（a）正常个体动态型运动锻炼；（b）静态型（等长性）运动锻炼；（c）严重性主动脉狭窄；和（d）左室衰竭时，是什么决定心肌氧摄入？
2. 心肌对氧的需求不发生主要变化时，心肌所做的功能是否增加？若回答为是，描述涉及的机制并思考一下任何治疗的可能性。
3. 耐久性运动锻炼可显示有利的心血管效应。它们是什么？都可能涉及那些机制？
4. 运动员的心脏有何特点？它们如何和病理性左室肥大相区别？
5. 在一次地震时，一位 65 岁的男子，在短暂胸部中夹区疼痛后，突然死亡，诊断为急性心肌梗死。思考其所涉及的机制。

参考文献

1. Anderson KM, Faber JE. Differential sensitivity of arteriolar α_1- and α_2-adrenoreceptor constriction to metabolic inhibition during rat skeletal muscle contraction. *Circ Res* 1991;69:174–184.
2. Baller D, Bretschneider HJ, Hellige G. A critical look at currently used indirect indices of myocardial oxygen consumption. *Basic Res Cardiol* 1981;76:163–181.
3. Band DM, Linton RAF, O'Brien TK, et al. The shape of indicator dilution curves used for cardiac output measurement in man. *J Physiol* 1997;498:225–229.
4. Barcroft H, Swan HJC. In: *Sympathetic Control of Human Blood Vessels*. London: Edward Arnold and Co, 1953.
5. Blumenthal JA, Frederikson M, Kuhn CM, et al. Aerobic exercise reduces levels of cardiovascular and sympathoadrenal responses to mental stress in subjects without prior evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1990;65:93–98.

6. Brundin T, Edhag O, Lundman T. Effects remaining after withdrawal of long term beta-receptor blockade. *Br Heart J* 1976;38:1065–1072.
7. Cheng C-P, Igarashi Y, Little WC. Mechanism of augmented rate of left ventricular filling during exercise. *Circ Res* 1992;70:9–19.
8. Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E. Augmentation of the plasma norepinephrine response to exercise in patients with congestive failure. *N Engl J Med* 1962;267:650–654.
9. Cousineau D, Ferguson RJ, de Champlain J, et al. Catecholamines in coronary sinus during exercise in man before and after training. *J Appl Physiol* 1977;43:801–806.
10. Denollet J, Sys SU, Stroobant N, et al. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet* 1996;347:417–421.
11. Donald DE, Shepherd JT. Response to exercise in dogs with cardiac denervation. *Am J Physiol* 1963;205:393–400.
12. Ekblom B, Kilblom A, Soltysiak J. Physical training bradycardia and autonomic nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 1973;32:251–256.
13. Eldridge FL, Millhorn DE, Waldrop TG. Exercise hypernea and locomotion: parallel activation from the hypothalamus. *Science* 1981;211:844–846.
14. Endo T, Imaizumi T, Tagawa T, et al. Role of nitric oxide in exercise-induced vasodilation of the forearm. *Circulation* 1994;90:2886–2890.
15. Epstein SE, Robinson BF, Kahler RL, Braunwald E. Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and submaximal exercise in man. *J Clin Invest* 1965;44:1745–1753.
16. Fisher DC, Sahn DJ, Friedman MJ, et al. The mitral valve orifice method for noninvasive two-dimensional echo Doppler determinations of cardiac output. *Circulation* 1983;67:872–877.
17. Flamm SD, Taki J, Moore R, et al. Redistribution of regional and organ blood volume and effect on cardiac function in relation to upright exercise intensity in healthy human subjects. *Circulation* 1990; 81:1550–1559.
18. Freyschuss U, Hjemdahl P, Juhlin-Dannfelt A, Linde B. Cardiovascular and sympathoadrenal responses to mental stress: influence of β-blockade. *Am J Physiol* 1988;255:H1443–H1451.
19. Gandevia SC, Hobbs SF. Cardiovascular responses to static exercise in man: central and reflex contributions. *J Physiol* 1990;430:105–117.
20. Gandevia SC, Killian K, McKenzie DK, et al. Respiratory sensations, cardiovascular control, kinaesthesia and transcranial stimulating during paralysis in humans. *J Physiol* 1993;470:85–107.
21. Gobel FL, Nordstrom LA, Nelson RR, et al. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* 1978;57:549–556.
22. Goldsmith RL, Steinman RC, Fleiss JL. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:552–558.
23. Goodwin GW, Ahmad F, Taegtmeyer H. Preferential oxidation of glycogen in isolated working rat heart. *J Clin Invest* 1996;97:1409–1416.
24. Grossman E, Oren S, Garavaglia G, et al. Disparate hemodynamic and sympathoadrenergic responses to isometric and mental stress in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1989;64:42–44.
25. Haskell WL, Sims C, Myll J, et al. Coronary artery size and dilating capacity in ultradistance runners. *Circulation* 1993;87:1076–1082.
26. Heath GW, Ehsani AA, Hagberg MM, et al. Exercise training improves lipoprotein lipid profiles in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1983;105:889–895.
27. Ikaheimo MJ, Palatsi IJ, Takkunen JT. Noninvasive evaluation of the athletic heart: sprinters versus endurance runners. *Am J Cardiol* 1979;44:24–30.
28. Iskandrian AS, Hakki AH, DePace NL, et al. Evaluation of left ventricular function by radionuclide angiography during exercise in normal subjects and in patients with chronic coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1518–1529.
29. Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med* 1996;334:413–419.
30. Lind AR, McNicol GW. Muscular factors which determine the cardiovascular responses to sustained and rhythmic exercise. *Can Med Assoc J* 1967;96:703–713.
31. Lubbe WH, Podzuweit T, Opie LH. Potential arrhythmogenic role of cyclic adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload: implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phospodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1622–1633.
32. Martin JE, Dubbert PM, Cushman WC. Controlled trial of aerobic exercise in hypertension. *Circu-*

lation 1990;81:1560–1567.
33. Mittelman MA, Maclure M, Tofler GH, et al. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. *N Engl J Med* 1993;329:1677–1683.
34. Neill WA, Oxendine JM. Exercise can improve coronary collateral development without improving perfusion of ischemic myocardium. *Circulation* 1979;60:1513–1519.
35. Nestel PJ. Blood pressure and catecholamine excretion after mental stress in labile hypertension. *Lancet* 1969;1:692–694.
36. O'Neill M, Sears CL, Paterson DJ. Interactive effects of K^+, acid, norepinephrine and ischemia on the heart: implications for exercise. *J Appl Physiol* 1997;82:1046–1052.
37. Paffenberger RS, Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993;328:538–545.
38. Paterson DJ. Antiarrhythmic mechanisms during exercise [Review]. *J Appl Physiol* 1996;80: 1853–1862.
39. Pierard LA, Serruys PW, Roelandt J, Melzer RS. Left ventricular function at similar heart rates during tachycardia induced by exercise and atrial pacing: an echocardiographic study. *Br Heart J* 1987;57:154–160.
40. Poliner LR, Dehmer GJ, Lewis SE, et al. Left ventricular performance in normal subjects: a comparison of the responses to exercise in the upright and supine positions. *Circulation* 1980;62:528–534.
41. Posel D, Noakes T, Kantor P, et al. Excercise training after experimental myocardial infarction rat heart. *Circulation* 1989;80:138–145.
42. Rooke GA, Feigl EO. Work as a correlate of canine left ventricular oxygen consumption and the problem of catecholamine oxygen wasting. *Circ Res* 1982;50:273–286.
43. Rowell LR, O'Leary DS, Kellogg DL. Integration of cardiovascular control systems in dynamic exercise. In: Rowell LB, Shepherd JT (eds). *Handbook of Physiology*. Section 12. New York: Oxford University Press, 1996;730–838.
44. Ruddel H, Langewitz W, Schachinger H, et al. Hemodynamic response patterns to mental stress: diagnostic and therapeutic implications. *Am Heart J* 1988;116:617–628.
45. Santangelo KL, Falkner B, Kushner H. Forearm hemodynamics at rest and stress in borderline hypertensive adolescents. *Am J Hypertens* 1989;2:52–56.
46. Scheuer J, Buttrick P. The cardiac hypertrophic responses to pathologic and physiologic loads. *Circulation* 1987;75(suppl I):63–68.
47. Schmieder RE, Rueddel H, Neus H, et al. Disparate hemodynamic responses to mental challenge after antihypertensive therapy with beta-blockers and calcium entry blockers. *Am J Med* 1987;82: 11–16.
48. Schulte W, Neus H. Hemodynamics during emotional stress in borderline and mild hypertension. *Eur Heart J* 1983;4:803–809.
49. Shepherd JT, Blomqvist CG, Lind AR, et al. Static (isometric) exercise. *Circ Res* 1981;48(suppl1): 179–188.
50. Skinner JE. Regulation of cardiac vulnerability by the cerebral defense system. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:88B–94B.
51. Stratton JR, Pfeifer MA, Ritchie JL, Halter JB. Hemodynamic effects of epinephrine: concentration-effect study in humans. *J Appl Physiol* 1985;58:1199–1206.
52. Suga H, Hisano R, Hirata S, et al. Mechanism of higher oxygen consumption rate: pressure-loaded vs volume-loaded heart. *Am J Physiol* 1982;242:H942–H948.
53. Takaoka H, Takeuchi M, Odake M, et al. Comparison of hemodynamic determinants for myocardial oxygen consumption under different contractile states in human ventricle. *Circulation* 1993;87: 59–69.
54. Tofler GH, Stone PH, Maclure M, et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (The MILIS Study). *Am J Cardiol* 1990;66:22–27.
55. Vatner SF, Franklin D, Higgins DB, et al. Left ventricular response to severe exertion in untethered dogs. *J Clin Invest* 1972;51:3052–3060.
56. Waldrop TG, Eldridge FL, Iwamoto GA, Mitchell JH. Central neural control of respiration and circulation during exercise. In: Rowell LB, Shepherd JT (eds). *Handbook in Physiology*. Section 12. New York: Oxford University Press, 1996;333–380.
57. Yi JJ, Fullwood L, Stainer K, et al. Effects of food on the central and peripheral haemodynamic response to upright exercise in normal volunteers. *Br Heart J* 1990;63:22–25.
58. Young ME, Radda GK, Leighton B. Nitric oxide stimulates glucose transport and metabolism in rat skeletal muscle in vitro. *Biochemistry* 1997;322:223–228.

第 16 章

心力衰竭和神经体液反应

心力衰竭基本上有三种机制（表 16-1）：压力超负荷、容积超负荷和原发性心肌病（心肌病，cardiomyopathy）。在每一种情况下，虽然机制有所不同，在进展到明显心肌衰竭以前，心肌总是力求对原发性缺陷进行代偿的。Meerson 描述了心肌对负荷发生反应的三个阶段：①起始的血流动力学负荷及其效应；②心肌肥大，对负荷进行代偿；和③超负荷和明显的心室衰竭（图 16-1）。此外，在循环中有复杂的神经体液的变化，以便在心肌功能减退时，保持器官的正常灌流。这些变化包括肾素-血管紧张肽及其他系统的激活，引起外周血管收缩，从而有助于保持血压。

表 16-1　左心衰竭的原因

过度的压力负荷
主动脉狭窄
肥大性阻性心肌病
动脉高血压
过度的容积负荷
主动脉或二尖瓣回流
高输出状态（甲状腺毒症）
某些类型的充血性心脏病
原发性心肌病
肥大性（非阻性）心肌病
肥大性阻性心肌病
扩张的心肌病
老年人心肌病
心肌炎
代谢性心脏病
内分泌性心脏病
LV 充盈受损
紧闭的二尖瓣狭窄
缩窄性心包炎
限制性心肌病（restrictive cardiomyopathy）

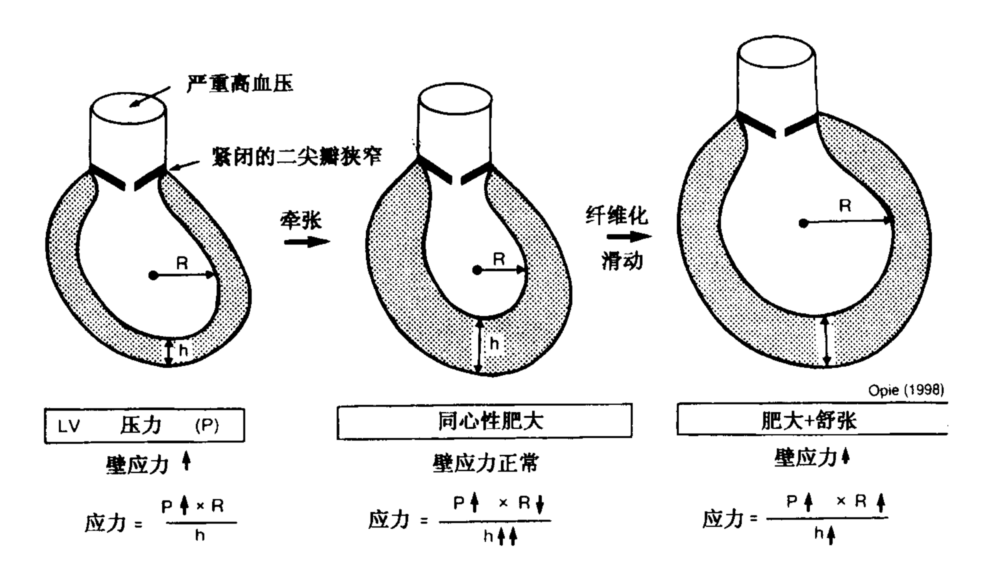


图 16-1 压力负荷和超负荷。在严重主动脉狭窄或高血压时，起始时同心性肥大可使壁应力正常，但当发生舒张时，壁应力增加。R：半径；h：壁厚度；P：压力。

对压力或容积超负荷的心肌反应

例如，对主动脉狭窄或持续的高血压发生反应，左室（LV）压力必须增加（Meerson 第一期），以克服对射血的阻力（图 16-1）。在细胞水平上，压力增加的机制可能是牵张诱导的促收缩能状态的增加，包括机械受体。其结果是 LV 收缩压增加，从左室流出血液的障碍被克服，心脏输出得以保障。这种适应方式的缺点是，左室壁应力大大增加。换言之，作用于左室的跨壁力量倾向于使心脏扩张，这就进一步增加壁应力，而 LV 衰竭就变得越来越不可避免。但是，在持续性压力负荷时，心肌的适应是通过同心性肥大（concentric hypertrophy）完成的，这意味着，心脏变厚，而半径不增加，壁应力变为正常（第二期，图 16-1）。心肌细胞发生横向肥大和形状变得更为饱满的机制，现在尚不了解，虽然这里显然在跨壁应力增加时，发生的机械性反应，触发了适当的信号系统。其结果是同心圆性肥大，这意味着，病理性高室内压引起的异常增加的壁应力被克服，或甚至恢复正常，所以静息时的收缩功能正常。然而，这种代偿性肥大是用两倍的代价换取的，这就是对缺血更大的敏感性和异常的舒张功能。

左室肥大时舒张功能失调

左室肥大（LVH）的特点是 LV 壁厚度和质量增加，具有异常的舒张特性。这里有三个特点：膨胀性丢失（loss of distensibility）、（从而心室较硬）、弛张受损和舒张早期充盈减低。特有的是，超声波心电图显示正常 E/A 比降低或倒置（见图 12-23）。这些舒张的异常一部分是由于肥大心室的机械性状造成的，例如间质结缔组织的增加

(Cuocolo et al, 1990)。对于由于严重主动脉狭窄而发生 LVH 的病人，给予血管紧张肽-转换酶（angiotensin-converting enzyme，ACE）抑制因子 enalapril，可使一些功能异常逆转（Friedrich et al.，1994）。在细胞水平上，肥大的心肌细胞有钙周期的异常，包括延长的钙瞬变和舒张的削弱（Friedrich et al.，1994）。人们认为，这样的功能异常可能一部分是由于血管紧张肽Ⅱ局部作用引起的，大概一部分是通过其间接先许作用（indirect permissive action），促进了肾上腺素能活性（见图 14-5）和胞质溶胶钙超负荷。

代偿的左心室肥大的收缩功能

根据 Meerson 假说，第三期是显著 LV 衰竭，收缩功能不佳，只有代偿性肥大退变成为心肌扩张时才出现，根据这个意见，尽管有舒张功能衰退，肥大心脏的收缩功能应当是正常的，在对运动锻炼发生反应时，则可发生收缩功能异常。特别是在更为严重的 LVH 时（Cuocolo et al.，1990）。这个意见认为，充盈时显著的舒张功能异常和膨胀性降低，可导致心室肌细胞舒张末期牵张不充分，所以，本来在运动锻炼时应当发挥作用的 Frank-Starling 机制，现在失去作用。运动锻炼引起这些缺陷，这是因为，心动过速使舒张期充盈时间缩短和进一步增加心肌氧需求。

容积超负荷和 LV 功能

容积负荷最初发生的事件，仍然是血流动力学方面的，即二尖瓣回流或主动脉瓣回流（regurgitation，回流；incompetence，闭锁不全）。有些研究者把严重的和长时间的运动训练规类为容积负荷，但最好把负荷的生理性和病理性起源在分开来。运动训练在任何真正的意义上都不能和器质性回流的瓣膜病变等同起来。回流意味着，每一次收缩，都有更多的搏出量回流，所以每一次搏动都要应付更大的血量（图 16-2）。为了应付这个容积负荷，在装载条件和心室大小方面都要发生变化。首先，容积负荷意味着前负荷增加和心脏是在 Frank-Starling 曲线长度极限下工作的。其次，Grossman et al.（1975）曾认为，容积负荷可引起"纵长肥大"（"longitudinal hypertrophy"）（见图 13-2），从而可以增加 LV 腔的大小，这又可增加心室腔的大小，而不增壁的厚度。心室容积的增加也可以通过细胞的滑动来完成（细胞数目相同，壁变薄）。容积超负荷的结果是，舒张早期充盈的促进和 LV 僵硬度减低（Zile et al.，1993），从而舒张功能改善，而不是在压力超负荷时的舒张功能衰退。而且，随着室腔大小的增加，壁张力必定增加。其结果是一定程度的肥大，这可使 LV 腔重新获得正常壁应力，这是用轻度并呈比例的 LVH 来达到的。

容积负荷和压力负荷　极度严重的肥大，100％或更大，见于显著的同心性肥大，但在容积性肥大时不发生，这可能因为压力负荷更大的收缩期壁应力，对于心肌肥大是更强的刺激（图 16-3）。因为在容积负荷时，LV 自由壁厚度增加的不多，和内部功也较少（见图 12-17），所以，容积负荷的氧供应/需求比例比压力负荷者，能更好地保持。同样地，舒张功能在容积负荷时改善，在压力负荷时衰退。

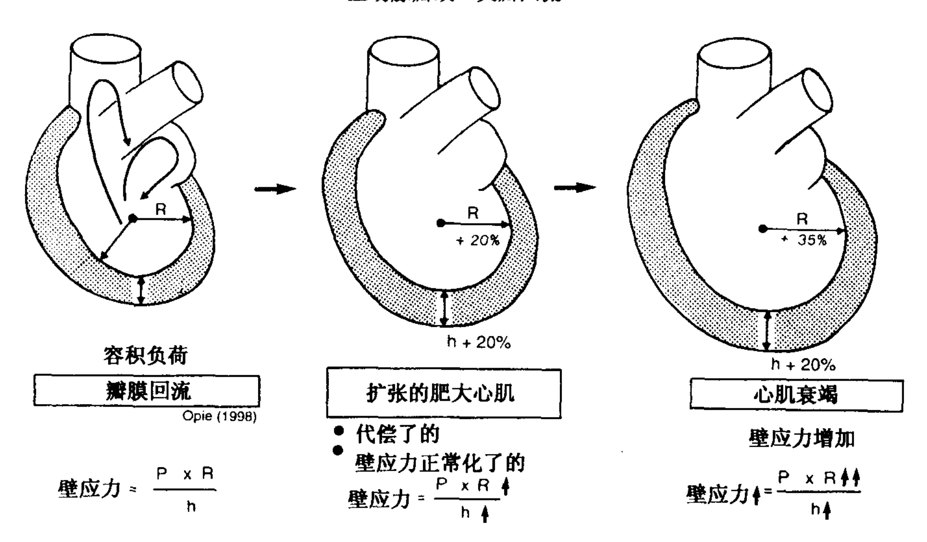


图 16-2 容积负荷和超负荷。在二尖瓣或主动脉瓣回流，起始时导致心肌扩张和肥大，使壁应力变为正常。当发生衰竭时，扩张的程度就超过了肥大的程度。

原发性心肌衰竭：心肌病

在原发性心肌衰竭（图 16-4），左心室装载条件在开始时无损害，所以容积和压力负荷在最初时都是正常的。对某一给定的舒张期末容积（和肌节长度），由于原发性心肌衰竭或心肌病（cardiomyopathy；myopathy：肌肉变性）张力的产生不够充分。有时此病的原因是已知的（继发性心肌病），有时其原因是不明的（原发性心肌病）。为了实用的目的，当心肌病的来源不明时，可以认为这种情况属于原发性心肌病。

肥大性心肌病 心室壁异常增厚，室腔小。这种类型的心肌病的代偿性同心性肥大的早期，和压力负荷引起的肥大的第一阶段之间，有某些相似性。原发性肥大性心肌病表现的显著同心性肥大，引起收缩射血期高组分和舒张功能异常占优势。在这里，主要的问题是 LV 腔小，这是由肥大的阻塞作用所引起的，其结果是在舒张期不能正常地充盈。这种阻塞性的肥大性心肌病，又名肥大性阻塞性心肌病（hypertrophic obstructive cardiomyopathy）。它的特点是，室间隔过度增厚，在收缩时，它可阻碍 LV 血液流出，在 LV 腔和主动脉之间形成压力梯度，增加本应在左室内产生的压力，这样，收缩期壁应力增加，这从理论上可加重肥大的程度。

遗传缺陷（genetic defects） 可引起肥大性心肌病（hypertrophic cardiomyopathy）。对收缩性蛋白的遗传性异常发生反应，肌细胞的大小可过度生长。现已发现三个异常基因，编码 β-肌球蛋白重链，或 α-原肌球蛋白，或心肌肌钙蛋白 T（Watkins，1994）。

原发性舒张性心肌病 （primary dilated cardiomyopathy）临床表现为心肌衰竭，是由未知原因引起的，但常被认为是病毒感染引起的。压力的产生很差，所以射血量减少，这时可发生自我诱发的容积超负荷，并伴有壁应力显著增加。有时会发生一定程度

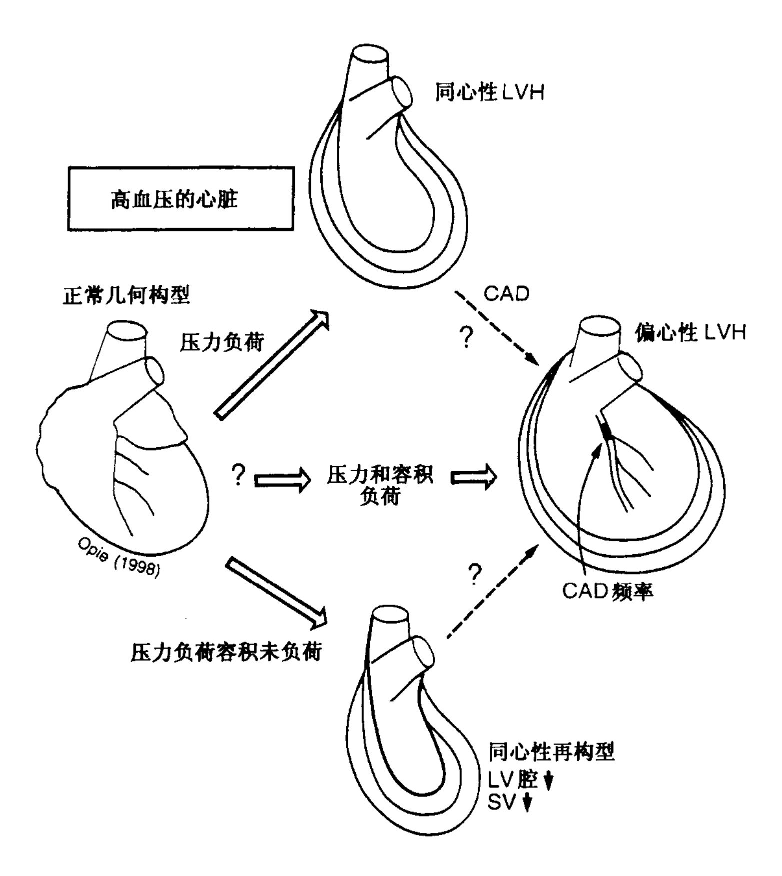


图 16-3 高血压和心脏。 慢性增长的高血压引起代偿性同心性肥大，从而减轻增加的后负荷对壁张力的作用（见图 12-15）。不增加 LV 重量但 LV 腔较正常稍小的同心性再构型（concentric remodeling）可能反映压力负荷和容积未负荷的联合作用。偏心性肥大可能反映压力和容积超负荷的联合作用。不同类型的高血压可有不同的循环容积，这可能和这些尚未充分了解的不同的LV反应有关系。CAD：冠状血管病。

的代偿性肥大，但不足以使壁应力正常。舒张性心肌病的发生也可以是一种继发现象，当发生大面积的心肌受损，例如发生于酒精损伤，或较大的心肌栓死发生之后，或在严重性冠状动脉疾病时。

老年人的心肌病　　这基本上是由于心肌细胞减少的结果。壮年期心肌细胞为 10^9，细胞每年消失 38×10^6（Olivetti et al.，1991)。为了代偿，剩下的细胞发生轻度肥大，但不能保持正常的心脏质量。所以，可发生收缩力的丢失，使老年人对活动的耐受性受损。而且用力时呼吸困难，是心肌顺应性减弱和舒张性心力衰竭所引起的。

肿瘤坏死因子和氧化氮　　一个有趣的假设把病毒感染和舒张性心肌病收缩功能损伤联系起来，认为这是通过氧化氮信使系统完成的（图 16-5)。这个意见认为，病毒感染，这可能是潜伏性感染激发巨噬细胞反应，释放肿瘤坏死因子- α（tumor necrosis factor-α)，这是一种细胞因子（cytokine)，随后又在肌细胞内诱导氧化氮合成酶。这样引起的氧化氮的过度产生，通过增加 cGMP 的水平，限制钙的内流，从而具有负性收缩能效应。

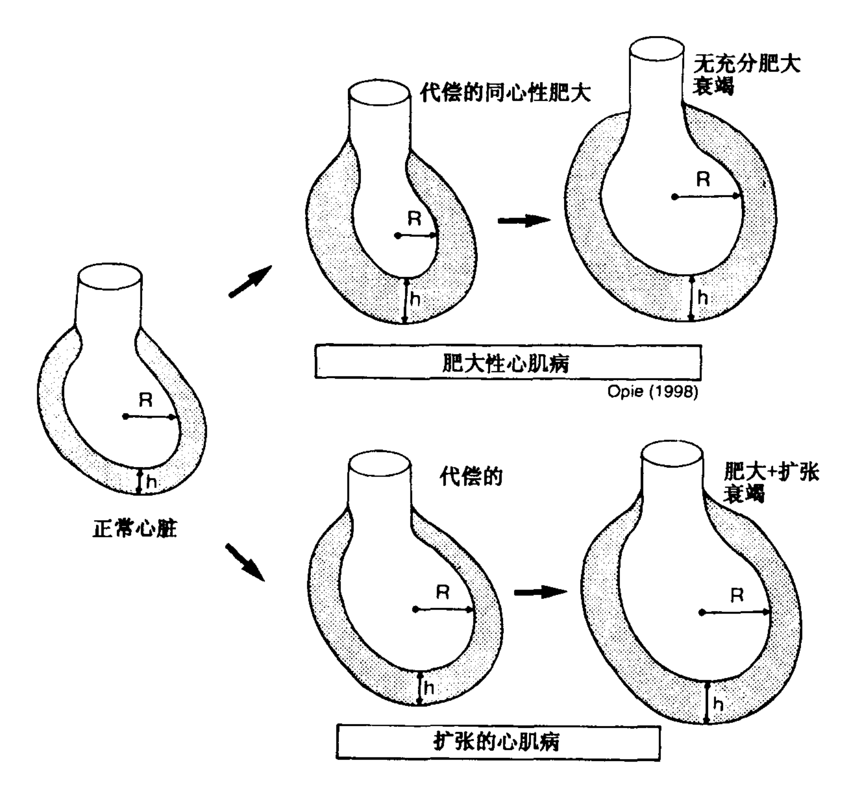


图 16-4　心肌病。注意：这两种类型的心肌病在起始阶段的区别。代偿了的同心性肥大导致壁厚度和壁应力之间的正常关系，而扩张的发生在扩张的心肌病中可导致心肌衰竭，这里可能有一个初始代偿阶段，此时肥大和室腔过度增大的程度成比例，随后即发生室腔过度肥大，肥大不充分。

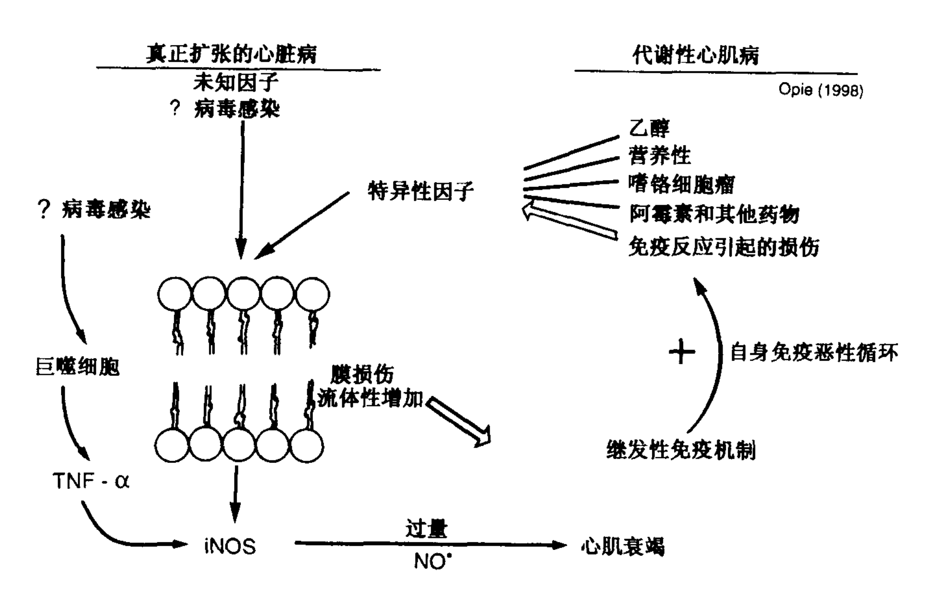


图 16-5　心肌病的细胞学机制。注意：肿瘤坏死因子 α（TNF-α）的作用，它可诱导氧化氮合成酶(iNOS)，产生过量的氧化氮(NO)，从而增加心肌衰竭的程度。关于，心肌过度表达TNF-α的问题，参阅 Kubota, et al., Circ Res 1997; 81: 627。

心肌的机械性限制

限制性心肌病（restrictive cardiomyopathy）是少见的疾病，它的主要问题是心室舒张受到机械性限制，例如，由浸润性疾病（infiltrative disease）所引起的。在此种情况下，心肌病的过程，改变了正常的心室肌，这是通过浸润物来完成的，它可使室壁变硬，限制充盈和排空。或者，也可以发生 LV 充盈的机械性阻塞，例如心包囊疾病，如缩窄性心包炎（constrictive pericarditis）（图 16-1）。

瓣膜的普通病变

主动脉狭窄和回流，以及二尖瓣狭窄及回流，可引起四种类型的瓣膜病变。每一种类型都引起典型的血流动力学病变化。在主动脉狭窄时，引起压力负荷，在回流病变时，引起容积负荷。紧密的二尖瓣狭窄限制血液从左房流向右室，引起左侧心力衰竭，甚至在心肌细胞功能正常时也会如此，这是因为，它既限制血液流入左室，也限制血液从左室流出。

二尖瓣回流的特点　回流的一个明显的好处是改进舒张功能减弱后负荷。然而，在二尖瓣置换之后，这都要返归正常（Zile et al.，1993）。最重要的好处在于，增大的心室腔变小。然而，在主动脉回流时，由于全身性高血压，后负荷增加，但在二尖瓣回流时，容积超负荷在收缩时可射入心房，从而可减轻后负荷，而不是增加后负荷。这可能就是，为什么二尖瓣回流可以被耐受得这么好和这么长时间的原因，也是它的病变为什么不比主动脉瓣回流严重的原因。

高血压的型式　虽然高血压常被认为在心肌上只发生压力负荷，并因此引起同心性 LVH，而偏心性肥大（eccentric hypertrophy）在某些病人中可因伴随的容积负荷（增加的血量）所引起（图 16-3）。同心性再模造作用（concentric remodeling）（Ganau et al.，1992）可由压力超负荷和容积欠负荷（underload）的联合作用而引起。在此情况下，LV 的质量正常，腔的容积减小，壁的厚度增加，而搏出量下降。这些发现，“从大部分临床心脏学家占优势的观点看来，是使人吃惊的和反直观主义的”（Reichek，1992)。

从肥大向衰竭的发展

超负荷第三期，当压力或容积超负荷不再被适当程度的肥大所代偿，和半径过度增加，壁应力也增加时，发生明显的收缩期衰竭。应当强调的是，明显的收缩期衰竭，总是伴有舒张功能异常。所以，对持续的压力或容积负荷发生反应，心肌从代偿期进入扩张性衰竭期。肥大发展成为衰竭的机制尚不清楚。一个合理的假设认为，肥大的心肌容易发生氧供应/氧需求比例的失衡（图 16-6），这是通过各种机制引起的，其中包括下述机制：

心肌超越了其血液供应　Gross and Spark 于 1937 年首先认为，肥大的心肌发生

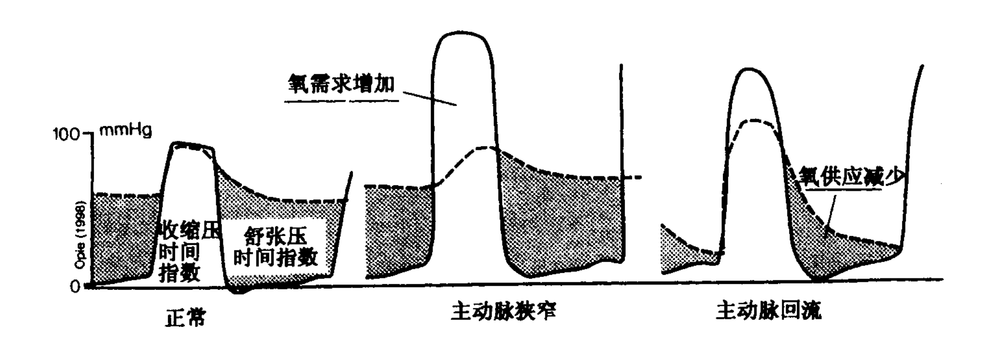


图 16-6 主动脉瓣疾病时氧需求和氧供应。注意：主动脉狭窄时压力超负荷效应和主动脉瓣回流时容 积超负荷效应的比较。在主动脉狭窄时的LVH，可见收缩压增加，氧需求增加，但冠状血管储备减少。在主动脉回流的容积超负荷时，可见舒张期灌流压减少和氧供应减少。

衰竭，因为"肌纤维的大小和通过毛细血管床的血量之间的相互关系受到破坏"。Linzbach（1960）提出了同心性肥大，当正常心肌反应一直持续到一个临界极限时，肥大的心脏将会超过对它的血液供应，从而导致心肌灶性坏死和心力衰竭。心肌肥大的这个临界极限（critical limit）大约为500g，这就是说，大约为正常心脏重量的两倍。不只是由于个别细胞发生肥大，心肌氧需求增加，而且心肌的生长，也超过了其血液供应。在心肌肥大时，对应于心肌的体积，毛细血管表面面积相对减少，而毛细血管之间的距离都增加了（Tomanek et al.，1982）。

冠状血管储备的损害　冠状血管储备是静息状态时的冠状血管阻力和潘生丁（dipyridamole）引起的最大冠状血管扩张后的阻力之间的比例（见图 10-5）。在发生冠状动脉疾病时，冠状血管储蓄大大减低。甚至在没有冠状血管疾病时，在 LVH 也可发生冠状血管储备降低，特别在心内膜区域，可以发生更大的壁应力（Hittinger et al.，1990）。所以，特别在运动时，大大变厚的心肌需要更高的心肌氧摄入，而冠状循环是不充分的。反复发生的缺血发作，通过刺激胶原的合成，最终将导致纤维化。一旦发生了纤维化，它将扼制正常心肌细胞（Jalil et al .，1989）。甚至通过治疗，缓解了压力负荷，心肌肥大发生退化，已经形成的胶原不会消失，所以在左室会形成永久性缺陷（krayenbuehl et al.，1983）。所以，过度的胶原形成，可能是向不可逆性心肌衰竭过度的一种信号。

血管紧张肽Ⅱ和醛固酮的作用　血管紧张肽Ⅱ也具有刺激纤维化的潜在能力（见图 17-12），醛固酮也是这样。所以肾素-血管紧张肽系统不但对肥大过程起重要作用，而且和不可逆性损伤也有关系。有人认为，至少有一些血管紧张肽Ⅱ来源与局部，特别是对牵张和/或缺血发生反应时，是局部在肌细胞内产生的。

胶原组织的增加和心肌顺应性的降低　在生理量时，胶原可有助于限制心室的扩张，即当它的增加是和心肌增大的程度呈正比时。与此相反，当对缺血和代谢性信号，如血管紧张肽Ⅱ，发生过度的胶原反应时，顺应就降低，并伴有室壁僵硬度（chamber stiffness）增加或膨胀性（distensibility）减低。在压力-容积环（pressure-volume loop）上（见图 12-18）压力的增加要比相对于某一给定容积负荷应有的增加要大。这是因为，心室壁越厚，越需要更大的腔内压力使其发生牵张。所以，壁张力的增加远比预期

的大，同时氧需求也增大。这又可引起肥大的心肌相对的缺血和促进间质纤维化。

细胞凋亡（apoptosis） 在严重心力衰竭时，左室发生进行性的扩张和变薄。目前的假说认为，细胞凋亡，作为一种程序化的细胞死亡（programmed cell death），可能和细胞的消耗有关系。细胞凋亡，将在第十八章充分叙述，是一种基因定向的反应，引起可预期的细胞死亡，这可以用 DNA 损伤的间接标记进行鉴定，例如阶梯状 DNA 区带图谱（DNA Ladder）。这里有基因的表达，例如 Fas 基因的表达，和抗凋亡基因的灭活，例如 bcl-2 基因。在严重心力衰竭时，只见较低的凋亡发生率。但是，若每天心肌全部细胞丢失 0.2%，由于细胞凋亡周期是为此之短，则在一年之中将失去细胞总量的 50%（Colucci，1996）。虽然这个课题是诱人的，但目前尚未证实凋亡在心力衰竭进展中的作用。

什么是基本的生物化学缺陷？

除去已经提出的氧的失衡引起的后果以外，自从 1913 年 Clark 发现低动力性（hypodynamic）蛙心“失去与钙结合的能力”以来，人们开始推测，这里应有更为重要的生物化学的缺陷。从这时以来，来不及分析的太多的研究说明在以下各方面有缺陷：氧化磷酸化作用、高能磷酸化合物代谢、钙离子移动、收缩性蛋白质、蛋白合成与裂解以及儿茶酚胺的代谢。然而，很显然的是，没有一个统一的假说，以解释这么多样的发现。这种混乱的发生更是由于，每人使用的阻性心力衰竭的模型不同，也由于与实际生活中的情况不同，真正的阻性衰竭是各种不同的慢性过程的最高结局，例如缺血性心脏病、心瓣膜病、高血压、心肌病和高输出状态，如甲状腺功能亢进症。

对阻性心力衰竭应有一个统一的分子水平的解释的这个早期愿望没有得到支持。现在尚无坚实的证据可以说明，阻性心力衰竭的最后共同途径是，保持细胞完整和功能的有效能量的减少。看来，每一种类型的实验性衰竭，都涉及的是不同的机制。每一类型的实验性心力衰竭的最终结局都反映其早期的特异性变化，再加上由于分子牵张和变形等引起的非特异性变化。现在对人们有兴趣的生物化学研究，进行分析如下。

氧摄入 既然在基础性观察方面达不到合理的共同意见，例如在阻性心力衰竭状态下心肌氧摄入和线粒体状态等问题，那么似乎可以公正地认为，这样发现的任何异常，都不是阻性衰竭的基本缺陷，从临床观点看来，对于可能发生的线粒体代谢的缺陷，尚未找到治疗方法。临床上主要关心的是肥大扩张的心脏所需的氧摄入增加的问题，以及通过改变前负荷或后负荷，以改变心脏在 Frank-Starling 曲线（见图 12-5）上的位置，可以获得益处的问题。

能量饥饿（energy starvation） 在某些实验条件下，每产生一克的有效性张力，都可促进氧摄入，这就是说，有各种不同的氧浪费（图 16-7）（Gunning and Coleman，1973）。关于它的机制，尚不了解。据推测，胞质溶胶钙超负荷，可由于线粒体或肌纤维膜功能异常而引起。在病人中，与此相对应的情况是，增加了心肌每单位质量的氧消耗，甚至 LV 功能已经受损时也是这样（Strauer，1983）。在 LV 肥大的病人，每 100 克组织的氧摄入几乎比正常人高 50%，在原发性高血压中是这个数值的中间值。与 LV 质量不成比例的壁应力的增加，可以解释心肌氧摄入的异常增加。在这些变化以及心肌

氧供应需求比例的其他变化的基础上，可以发生心肌缺氧病灶，并且认为，这可以引起形成纤维组织和心肌顺应性的变化。衰竭心脏中能量产生和其利用之间失衡，使 Katz (1989) 提出一个观点，认为这是能量饥饿的状态。与这个代谢假设有关的一个现象是，一个基因-调节途径的激活伴有对脂肪酸具有氧化作用的酶类的缺陷 (Sack et al., 1996)。

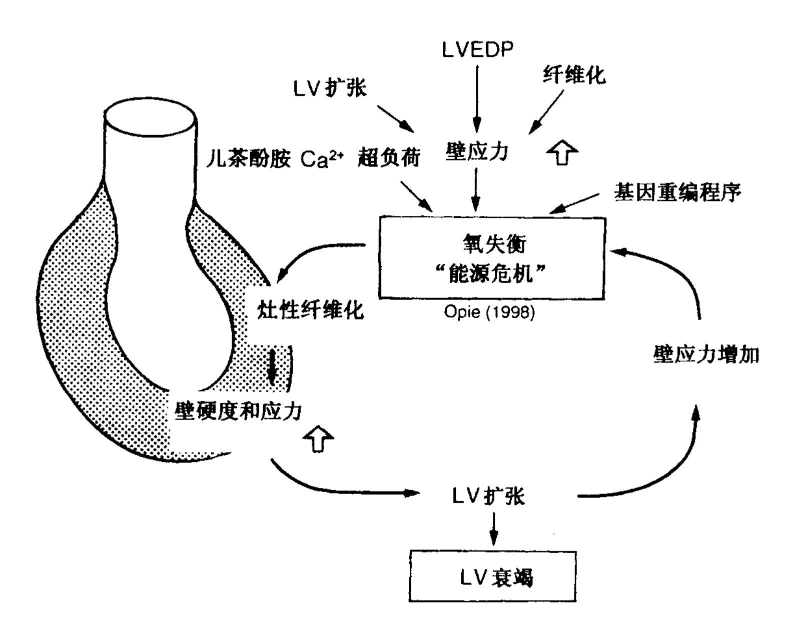


图 16-7　衰竭心脏的能量危机。注意：氧失衡的作用。早期纤维化时胶原的生长可能是代偿性肥大期向扩张性衰竭心肌过度的重要特点。LV：左室；LVEDP：左室舒张末期压力。

实验性心力衰竭中的收缩蛋白　这里或者是异常心肌蛋白和正常钙离子运动，或者是钙离子和正常蛋白之间异常的相互作用（或者这些变化的联合作用）。人们的注意力日益集中于心肌的收缩状态和肌球蛋白 ATPase 活性之间的关系问题。已经提出了假说并且大概已经证明，在实验性阻性心力衰竭时，可以形成异常的肌球蛋白同工酶 (lompre et al., 1979)。ATPase 数值的下降和机械功能的降低被认为是有益的代偿性作用 (Pagani et al., 1988)。肥大而衰竭的心脏能够比较容易地经受高压低速工作，与之相反，对于运动引起的暂时性高容积负荷则很难应付。

人类心脏的肌球蛋白 ATPase 活性　这方面的大部分结果都是根据动物中实验性主动脉或肺动脉狭窄。这样的超负荷，增加心脏重量不超过 50%，但在人类肥大的心脏可增大 200%～300%。在人类似不发生同工酶的转换（从 V_1 转换为 V_3，见图 13-11）。对肌球蛋白 ATPase 活性的降低必定有另外的解释 (Mercadier et al., 1983)，当心脏重量超过 500 克这个极限值时，其活性急骤下降 (Leclerq and Swynghedauw, 1976)。这个极限值和另外一个意见很相似，即认为超过同样的重量极限，就超越了毛细血管供应 (Linzbach, 1960)，肌细胞的数目和大小都增加。在人类衰竭的心脏，肌球蛋白 ATPase 活性显著降低，这可能是发展到末期心力衰竭的重要特征 (Pagani et

al., 1988)。

心力衰竭的肌节长度　人们通常认为，在充血性心力衰竭时，肌小节被过度牵拉，从而使肌球蛋白横桥脱离肌动蛋白上相互作用位点。然而，通过对人类衰竭心脏肌小节长度的直接测量，说明这种看法是不对的（图 16-8）。肌小节长度不超过2．2μm，或稍长一点。虽然这些纤维已接近其长度的极限，但它们仍可再稍微牵拉一点，而不减少力量的产生，甚至可能增加力量的产生（Holubarsch et al., 1996）。由于低收缩能状态引起的低射血量和舒张末期血量的增加，从而心内膜壁应力增加和缺血，同时 LV 功能衰竭。

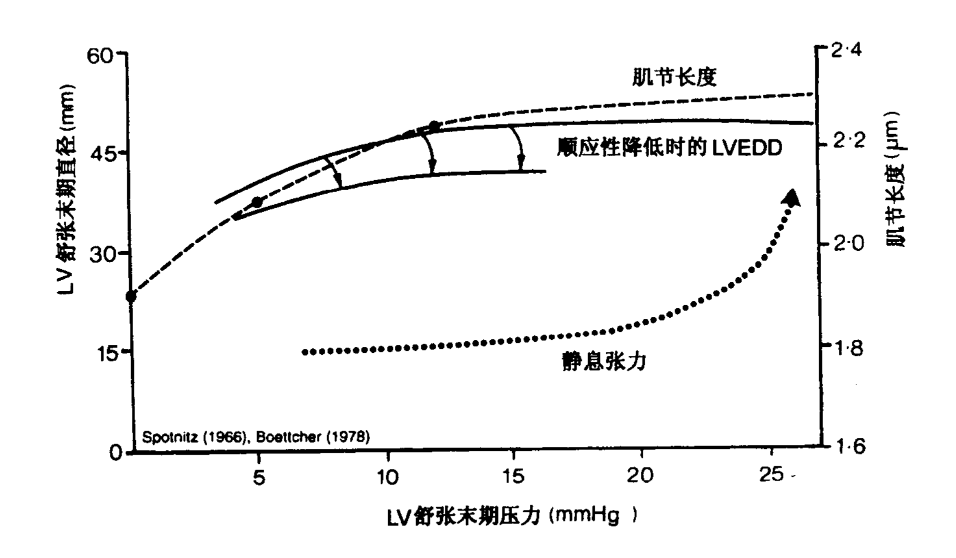


图 16-8　心力衰竭时肌节长度。随着 LV 舒张末期压力增加，LV 舒张终末容积（在此处是用 LV 舒张终末直径（LV-end diastolic diameter，LNEDD 测量的）在压力低时，可只增加，但很快达到最大值。同样地，肌节长度也达到最大值。若 LV 舒张期终末压的增加超过其生理极限值，大约为 12mmHg，静息张力开始增加，并将妨碍心内膜下心肌灌流。若心室顺应性降低，例如在心肌梗死之后，dV/dP见减低，而且对某一给定的压力的增加，容积的增加较少（见图12-25）。这些相互关系可以解释在心力衰竭时 Frank-Starling 曲线的某些方面。资料来源根据 Spotnitz et al.（1966）和 Boettcher et al.（Am J Physiol 1978；234；H 338）。

转基因模型

特异性剔除模型（knock-out models）可以显示某些因子在引起心力衰竭中的作用。例如，LVH 可见于下述各因子的剔除实验模型：α-肌球蛋白重链、白介素-6、α-1 受体的一个亚型、P-21 ras、葡萄糖输送因子 GLUT 4 或 β-肾上腺能受体激酶（β-ARK）(Jaber et al., 1996)。为什么一个特异性剔除模型会引起 LV 肥大？对于这个问题尚不是都已清楚。这说明，还有尚不完全了解的生长信号在起作用。

充血性心力衰竭的临床综合征

对于心力衰竭尚无完全满意的定义。充分发展了的充血性心力衰竭的临床表现，是三种不同成分的混合表现：第一，由于舒张衰竭（diastolic failure），左室充盈不充分，所以引起肺充血和静脉压升高；第二，收缩衰竭（systolic failure），伴有心肌收缩行为的变化和力量产生的下降，所以，心肌和正常相比，位于较低的 Frank-Starling 曲线（图 16-9）。心搏出量和心输出量在运动时比应该达到的量低，外周血液的灌流变坏，肌肉产生疲劳。第三，神经体液调节发生重要变化，使外周血管阻力和后负荷增加：交感性张力增加，肾素-血管紧张肽-醛固酮系统被激活，出现液体潴留和外周充血和水肿，所以，前负荷也增加。

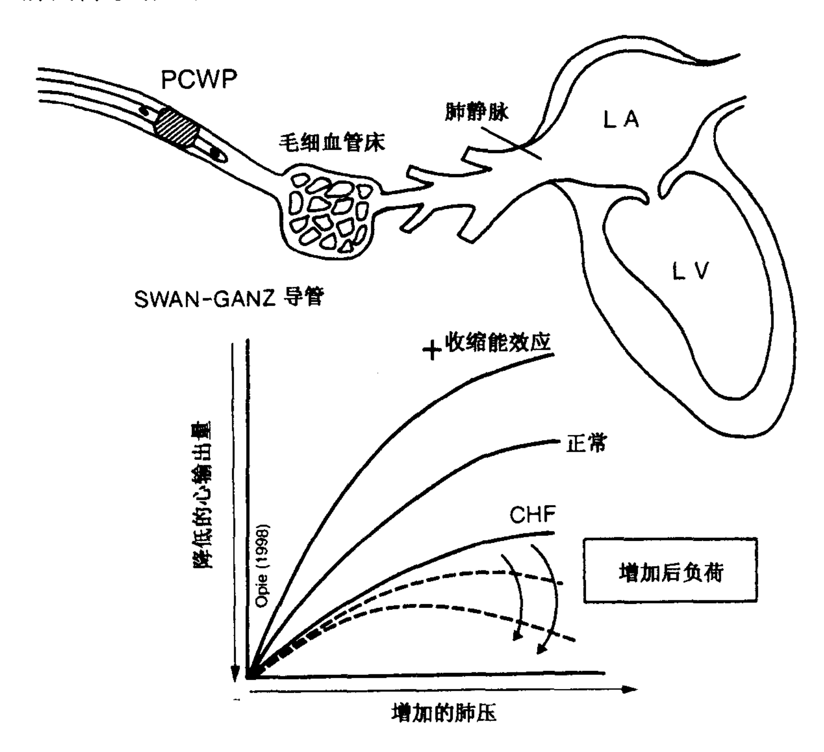


图 16-9 Starling 曲线的一个家族。每一曲线都表示充盈压力（肺楔压，pulmonary wedge pressur）和 LV 搏出量及心输出量的关系。注意：心肌收缩能效应的降低引起异常的低曲线，所以曲线的下降臂和后负荷增加有关。在临床上，测量充盈压和心输出量的关系可用 Swan-Ganz 导管技术进行，它可测量 LV 的前负荷做为肺楔压，测量后负荷作为外周血管阻力(PVR)，这可根据公式进行：BP = CO × PVR 和 PVR = BP/CO。注意：LV 舒张期功能失调和肺充血的密切关系。

充血性心力衰竭的各种定义有重复累赘的缺点（Harris，1983）。某些研究者认为，心力衰竭可定义为一种状态，在此状态下，虽然静脉压是良好的，但心脏仍不能保持充分的循环，以满足身体的需要。简而言之，心力衰竭常被不合逻辑地定义为一种状态，在此状态下，心脏衰竭发生了。另一个不完备的定义可追溯到 Lewis（1933）："心力衰

竭这个词只有一个含意，这就是心脏不能充分排除其内含物。”然而，除去肺水肿增加的这一阶段以外，左室应当能够把进入的血液全部排出；所以，这个定义也远不是完全的。

从 Frank-Starling 曲线上看，心力衰竭是一种状态，在这种状态下，心脏发生超负荷，从而进一步升高静脉压，不能像预期的那样，增加心输出量（Wood，1952)。这个定义，存在的问题是，不利用损伤性 Swan-Ganz 导管技术，来测量 LV 充盈压力和心输出量是困难的，而且还有必须增加充盈压的问题。除去这些困难问题以外，正常的极限也没有很好地界定。

为了临床目的，心力衰竭是一个临床征候群，其特点是劳力性活动时出现的症状(exertional symptoms)，是由心脏疾患引起的。这个简单的定义，是根据几年前 Packer 逐字提出的表述，它可以作为心力衰竭床边诊断的根据。充血性心力衰竭（congestive heart failure，或译阻性心力衰竭）这个名称涵盖体液和钠潴留（congestion，阻滞）严重到足以引起颈静脉压增高或全身水肿或肝胀大的现象。纽约心脏学会提出了应用广泛的心力衰竭四级分类法，这是根据各种呼吸困难的严重性进行分类的，从而强调的是引起这些症状的舒张期衰竭在临床上的重要性。

然而，对于实验研究人员，临床的定义是不够充分的，必须考虑的是，心力衰竭的主要血流动力学基础或者是舒张期的或收缩期的，或者是二者都发生的衰竭。舒张期衰竭本身就可发生，并先于收缩期衰竭，而收缩期衰竭却总是伴有舒张期衰竭。最重要的问题是，由于疾病的状态，心肌的收缩-舒张周期受到抑制。在一个已经提出了很多定义的领域，最好是再提一个定义：由于舒张的异常，引起静脉充盈压增加时，或由于收缩能状态的抑制，引起心肌射血受损时，就有 LV 衰竭存在。

后向性和前向性衰竭的现代观

前向性（forward）和后向性（backward）心力衰竭的区别问题已经提出许多年了(Harrison，1935；Mcmichael，1952；Mcmichael and Sharpey-Schafer，1944)。时至今日，我们对血液动力学和神经体液异常已经有了精深的了解，这个区分仍是有用的（图16-10 和 16-11)。基本上，重要的血流动力学事件是：(1) 后向性衰竭伴有肺毛细血管压力增加；(2) 心肌收缩能力的降低伴有前向 衰竭，和（3）全身血管阻力增加，伴有后负荷的增加，LV 功能变坏，并加重前向性衰竭。

后向性衰竭具有以下临床后果（表 16-2)：肺楔压增加（图 16-10）提示可发生肺水肿的肺捻发音、肺动脉高压、右室衰竭，颈静脉压力升高、肝肿大和功能失常和肾静脉压增高及肾功能衰竭。在所有这些特征中，呼吸困难是其中最敏感的前向性衰竭的指标。“心力衰竭的第一个指标是对运动的耐受性减低。在心功能的各种试验中……没有哪一个试验能赶得上呼吸困难症状这样的精确性”（Lewis; 1933)。

这种呼吸困难和肺毛细管楔压增加密切相关，它同时又提示 LV 充盈异常或左房排空的降低。换言之，后向性衰竭和舒张功能异常是同一件事情。在尽力时不能耐受和舒张功能异常都是 LV 肥大的早期特点，这二者都有相同的血液动力学解释。

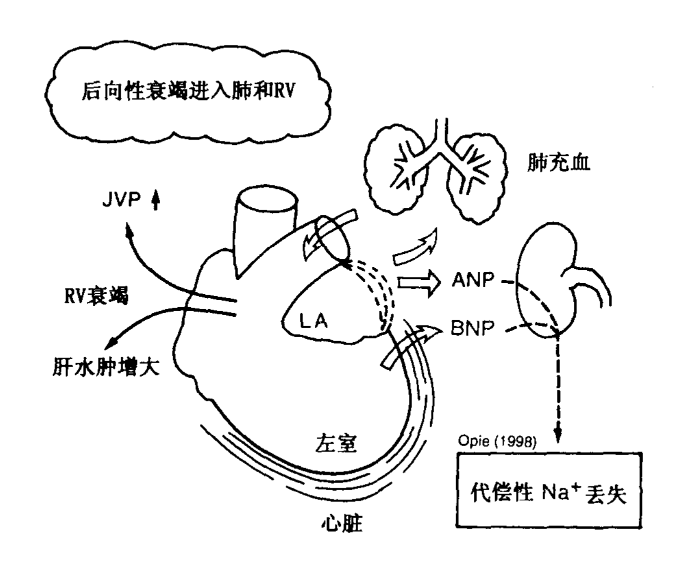


图 16-10　后向性衰竭（backward failure）。注意：肺充血和左房排空的异常或LV扩张的密切关系。α_1：α-肾上腺素能；β：β-肾上腺素能；aldo：醛固酮；RV：右室；LA：左室；JVP：颈静脉压；ANP：心房利尿钠肽；BNP：脑利尿钠肽。

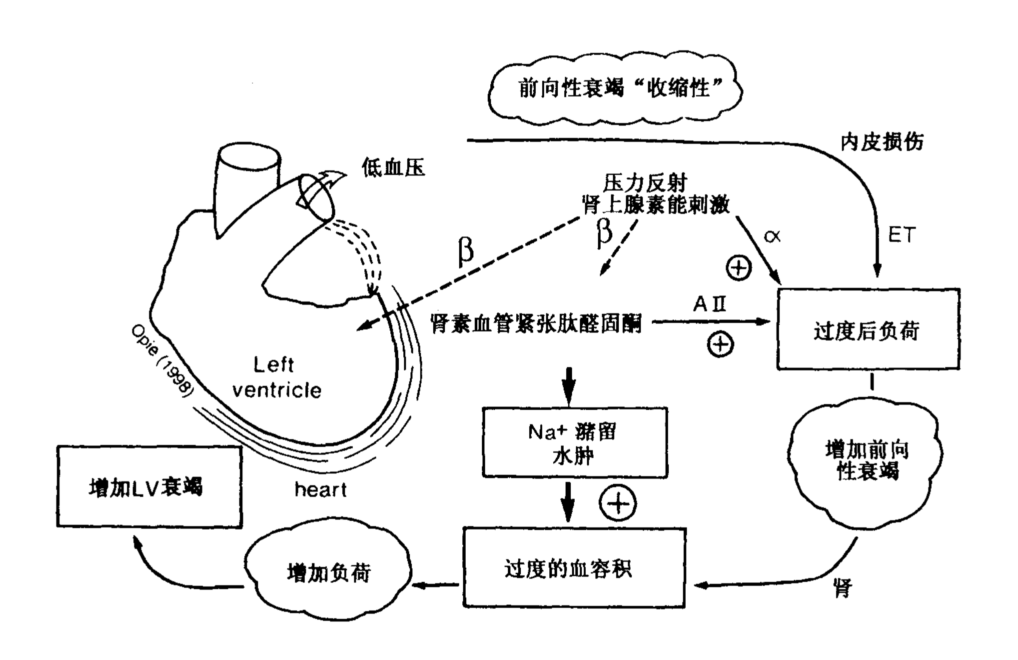


图 16-11　前向性衰竭（forward failure）。注意：前向性衰竭伴随高血压以及神经体液激活，引起后负荷的增加，后者与血管紧张肽Ⅱ（AⅡ）和内皮素（ET）的增加有关系。

表 16-2　充血性心力衰竭的一般症状和体征及其机制

症状/体征	机制
后向性衰竭	
劳力时呼吸困难	运动引起的后向压力增加，舒张弛缓受阻
肺捻发音（捻发音，额外肺音）	LV 舒张末期压力增加伴有后向压力
右室衰竭，颈静脉压增加[a]，肝涨大	后向压力增加的特点
前向性衰竭	
劳力时肢体疲劳	前向性衰竭伴有心输出量减少
肢体发凉	外周血管收缩；交感和肾素-血管紧张肽系统激活
心动过速	交感神经激活；Bainbridge 反射
水肿和液体潴留	醛固酮激活
代谢-内分泌	
肾功能损害	后向性和前向性衰竭
少尿（尿量减少）	严重液体潴流；肾灌流不佳
低血清钠	醛固酮和血管升压素分泌
低血清钾	一般为药物诱导的（利尿剂，拟交感神经药），有时是过多的醛固酮的效应

[a]和肺楔压相关（Butman et al.，1993）。

前向性衰竭用收缩期射血不佳最好解释（图 16-11）。肌肉的血液灌流不佳，在运动锻炼时，使运动的能力消失和肌肉疲劳。心动过速的发生、外周血管收缩的增加和带有水肿的钠的增加，都是前向性衰竭的结果。钠潴留是由于醛固酮的分泌增加、肾小球过滤速率受损和肾功能失调，所引起的（后者一部分由于肾灌流的减少，一部分也由于后向性衰竭所引起的）。醛固酮是肾上腺分泌的钠滞留激素。前向性衰竭的进展的一个关键事件是一系列神经激素的异常激活（这是因为肾上腺素能神经系统被激活，促进肾素-血管紧张肽体液反应）。

心肌功能异常的临床检测　除在尽力时无耐受性这个症状以外，还有窦性心动过速（表 16-3）心脏增大（用临床检查和胸 X-光可查出的心脏增大）、和附加的心音，例如由于心室扩张引起的第三心音。现在已有更多的见证说明，舒张功能在早期就不正常，例如，这时心脏的主要表现是 LVH 和承受得住的收缩功能。一个主要的问题是，为解释舒张功能异常所需的超声波心动描记技术比较复杂和对结果矛盾性的解释。然而，广泛接受的意见是，当舒张功能受到抑制时，充盈的型式发生异常，并伴有肺充血的症状。

心肌收缩能状态受损，收缩功能降低，这表现为射血减少，压力-容积环面积变小（心脏的功减少）并被压向右侧。随着心力衰竭的进展，舒张功能异常呈进行性发展，这比起收缩性衰竭来，和病人的功能状态更为吻合（Packer，1990；Vanoverschelde et al.，1990）。

表 16-3　充血性心力衰竭的病理生理机制

改　变	机　制	有利方面	有害方面
低血压	收缩能状态降低	保存氧	引起肾上腺素能激活
心动过速	压力反射介导的，反射性肾上腺素能反应	当搏出量下降时有利于保持心输出量	MVO_2 增加
小动脉收缩	1. 肾上腺素能反应增加 2. 肾素-血管紧张肽↑ 3. 内皮素释放	有助于保持血压	心输出量减低
LV 容积增加	二尖瓣返流，纤维滑动	根据 Starling 机制有助于保持搏出量	MVO_2 增加 壁张力↑
心房牵张	ANP 分泌	血管扩张和利尿	ANP 受体下调
激球蛋白 ATPase	基因重编程序，动物中同工酶改变	高血压，低速度功	低速率收缩，收缩能状态↓
心脏损少儿茶酚胺	不明，摄入和合成减少	保护心肌不受钙超负荷的影响	可和收缩能状态↓有关
肝肿大	肝充血	无	可引起肝衰竭
肾充血	肾灌流不佳	无	可引起肾衰竭
充血的肺	肺动脉楔入压增加，LV 舒张期功能异常	限制运动，保存 MVO_2	呼吸困难，肺水肿
基因重新调整，胎儿表型	慢性 LV 衰竭	LV 生成 ANP，BNP，肾上腺素调制因子（adrenomedullin）	脂肪酸酶↓，能量产生↓

MVO_2，心肌氧摄入；CO，心输出量；↓，下降；↑，增加。

心力衰竭时的儿茶酚胺和 β-受体

当充血性心力衰竭沿其病程发展时，交感性肾上腺素能刺激是如何开始的？这个问题尚不清楚。在实验方面，它和心肌收缩能力的衰竭密切相关（Legault et al.，1990）。我们知道，在严重的心力衰竭，血浆中去甲肾上腺素是上升的。上升的程度和心力衰竭的严重程度有关系。血浆去甲肾上腺素水平和预后很有关系，就像心率的增加或心脏做的功减少一样（Kaye et al.，1995）。所以，有理由可以认为，心力衰竭引起交感神经的激活，而这种激活具有不利的影响。一个可能的机制是，受损的心肌功能引起相对性高血压，刺激压力受体，激活交感神经系统。

过度的儿茶酚胺刺激　在严重充血性心力衰竭时，过度的儿茶酚胺刺激，对于衰竭的心肌，可能具有直接毒性作用，但尚无对此意见的证据。应当同意的是，例如，β-肾上腺素能受体活性的降低是一种保护作用，引起较弱的收缩能作用，保护心肌不受儿茶酚胺的毒性影响。然而，随着 β_1-肾上腺素能受体活性的下调，β_2-和（可能）α_1-肾上腺素能受体变得更为突显，可介导其他的儿茶酚胺的有害作用（Bristow et al.，1985）。过度儿茶酚胺刺激的潜在的有害作用包括：①促进的肌纤维膜的通渗性；②细胞内钙超负荷和舒张期钙减少的迟缓；③过度 cAMP 或钙刺激之后，促进发生心率不整的机制（arrhythmogenic mechanisms）；④机械功能受损，可能伴有舒张松弛的防害；

和⑤心肌氧的浪费（Opie et al.，1979）。过度的儿茶酚胺和钙的超负荷，最终效应可能是有害的，可加速心力衰竭的进程。

交感性刺激的血流动力学的主要结果，包括：①β-介导的窦性心动过速和α-介导的外周血管收缩（表16-3），这两种反应对衰竭中的心肌都具有潜在的有害作用，前者通过减少舒张期充盈时间，后者通过增加后负荷；和②强力的正性收缩能效应，这只能部分地代偿搏出量的下降和心肌已经发生的收缩衰竭，这是由于β-受体活性的下调作用（downregulation）（图16-12）。现在仍不清楚，这种过度的长时间的心肌交感性刺激是否直接导致β_1-肾上腺素能受体的下调作用，或者也牵涉到基因重编程序作用（genetic reprogramming）；最终结果是对儿茶酚胺反应的减弱（Arai et al.，1995；Bristow et al.，1982）。对儿茶酚胺反应的削弱，相对于心肌是有特异性的，所以肾儿茶酚胺刺激的增加导致肾素的释放，及随后形成血管收缩性血管紧张肽Ⅱ。

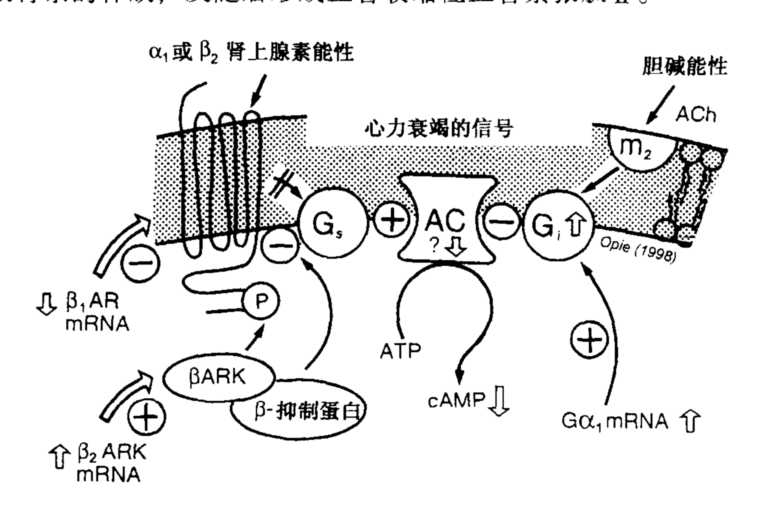


图16-12 心力衰竭的受体。严重充血性心力衰竭（CHF）伴有cAMP水平下降和收缩能力的降低时，β-肾上腺素能和胆碱能受体信号系统的变化。关于概念，参阅，Lohse（1995）。AC：腺苷酸环化酶；β_1AR：β_1-肾上腺素能受体；β_2AR：β_2-肾上腺素能受体；βARK：β-肾上腺素能受体激酶；M2：毒蕈碱性受体；ACh：乙酰胆碱；G_i：抑制性G蛋白；G_s：刺激性G蛋白。

β_1肾上腺素能受体下调作用　在充血性心力衰竭时，循环中儿茶酚胺水平增加，尤其在运动时。慢性高水平地暴露于这种儿茶酚胺，会导致其心肌的反应性明显降低，这是通过脱敏作用（desensitization）完成的（图16-8）。产生这些变化的速率，现仍不清楚，在儿茶酚胺治疗几天以后即可发生脱感作用（Brodde et al.，1990）。这种受体密度的变化和受体分子的变化有区别，例如，β-兴奋剂儿茶酚胺可诱导或稳定高亲和力的β-肾上腺素能受体，它对兴奋剂发生特异性结合，而和拮抗剂却结合较弱（Lefkowitz and Hoffman，1980）。在过度的儿茶酚胺刺激时，β-肾上腺素能受体亲和力可能发生的变化，是尚未很好研究的问题。

β_2-，α_1-肾上腺素能和血管活性肠肽受体的代偿作用　在非衰竭的人类心室发现了大量的β_2-肾上腺素能受体，大约占β_1加上β_2-肾上腺素能受体群体的15%。这些

β_2 受体，可以：(1) 在生理学上，有助于维持对儿茶酚胺刺激最大和充分的反应；(2) 在病理学上，当 β_1 -肾上腺素能受体在严重充血性心力衰竭中发生下调时，β_2 -受体就变得更为突显。而且，β_2 肾上腺素能受体也不正常，它们和 G 蛋白质发生了解偶联（表 16-4）。所以，β_2 -兴奋剂不会具有预期收缩能效应。

表 16-4 严重充血性心力衰竭的受体和信号系统[a]

1. 受体
   - β_1 -肾上腺素能受体下调，而密度及敏感性降低[b]
   - β_2 -肾上腺素能受体密度不变，功能性解偶联[b]
   - α_1 -肾上腺素能受体密度相对增加[b]
   - VIP 受体密度下降但亲和力明显增加[c]
2. G 蛋白质
   - G_i 增加伴有腺苷酸环化酶的抑制[d~f]
   - G_s 正常[g] 或下降[h]
3. 腺苷酸环化酶
   - 环化酶活性降低，cAMP 产生减少，和 Gi 增加有关[e]；对毛口候素仍可直接发生反应[i]
4. cAMP
   - 产生受到损害，可能是由于腺苷酸环化酶的抑制[j]
5. 钙瞬变
   - 钙瞬变受损，具有低峰值和舒张期减少的迟缓[j]
   - SR 摄取 Ca^{2+} 未变[j] 或在原位下降[i,k]
   - SR 释放 Ca^{2+} 减少[l]
   - 单一 Ca^{2+} 通道活性正常[k,m]
   - 通过 Ca^{2+} 通道的 Ca^{2+} 进入量可能异常[l]

[a]综述，见 Lohse, Trends Cardiovasc Med 1995；5：63 注意大部分人类充血性心力衰竭的材料均来自心肌病的心脏移植病人。在其他疾病，可有不同的表现，例如在二尖瓣疾病时，可见 β_1 -和 β_2 -肾上腺素能受体活性协同降低（Brodde et al.，1990）。

[b] Bristow et al. (1989).

[c] Hershberger et al. (1989).

[d] Eschenhagen (1992).

[e] Böhm et al. (1994).

[f] Feldman et al. (1988).

[g] Schnabel et al. (1990).

[h] Feldman et al. (1990).

[i] Morgan et al. (1990).

[j] Böhm et al. (1994).

[k] Movsesian et al. (1989).

[l] D' Agnolo et al. (1992).

[m] Holmberg and Willians (1989).

α_1 肾上腺素能受体的刺激 一般讲来，有助于动员细胞内钙（Homcy and Graham, 1985），并促进跨越肌纤维膜的钙流入，所以，α_1 肾上腺素能受体的刺激起附加的收缩能作用（Bruckner et al.，1985），这是独立于 cAMP 的。在严重的充血性心力衰竭（心

肌病)，α_1-肾上腺素能受体密度相对增加（Bristow et al.，1989）。

血管活性肠肽（Vasoactive intestinal peptide）（VIP，28-氨基酸的肽神经传导因子）作用于与腺苷酸环化酶偶联的受体。不衰竭的人类心脏，心室 VIP 受体对 VIP 变得更为敏感。这可能是有助于保持收缩能力的一个机制，尽管 β_1-肾上腺素能受体已经发生下调了。

G 蛋白和腺苷酸环化酶 对 G 蛋白的研究仍在积极进行。而且，人们都同意，在来自人类心力衰竭的组织中，抑制性 Gi 蛋白增加，而 Gs 或者无变化，或者减少（表 16-4）。一般讲来，Gi 的增加，伴有腺苷酸环化酶活性的减低。

心力衰竭时 cAMP 的产生 在末期心力衰竭时，另一个严重的异常是 cAMP 产生不良（图 16-13）。这是由于对 β-兴奋剂和（出乎意料之外地）对磷酸二酯酶抑制因子发生反应时出现的，后者是抑制 cAMP 裂解的因子（Feldman et al.，1987；Morgan et al.，1990）。用受体活性的下调作用和 Gi 对腺苷酸环化酶的抑制作用可以解释 β-兴奋剂失去作用，但对磷酸二酯酶的抑制，不能引起 cAMP 的增加，目前尚找不到解释。这可能和细胞内 cAMP 的区室分布有关系（Rapundalo et al.，1989）。

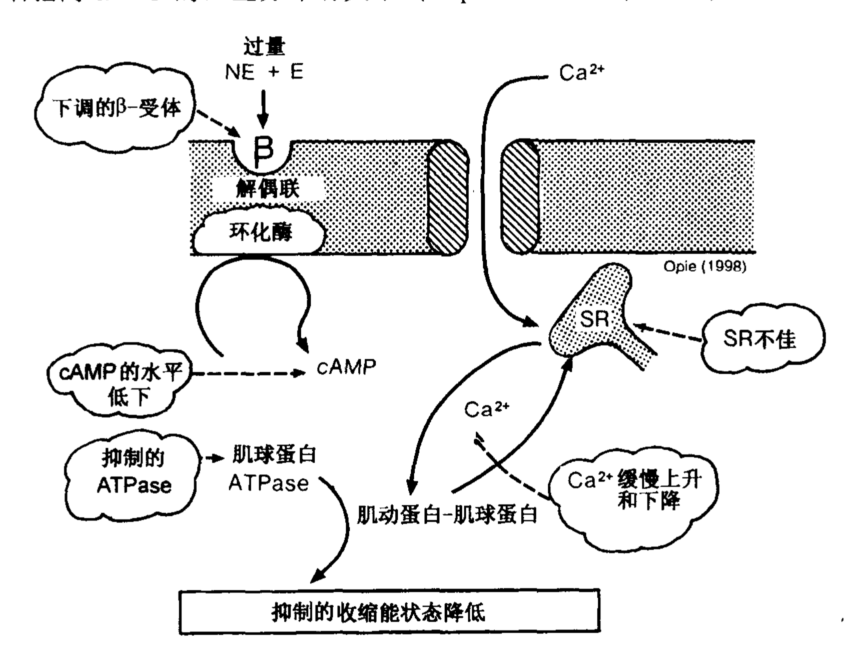


图 16-13 严重心力衰竭时的钙。注意：抑制的收缩能状态的降低的多种机制。关于受体变化，见图16-12。NE：去甲肾上腺素；E：肾上腺素；SR：肌质网；β：β-肾上腺素能；cAMP：环 AMP。

钙瞬变（calcium transienuts） 在充血性心力衰竭时，有几种可能的因素，引起钙的超负荷：肌纤维膜的损伤和膜通渗性的促进（Dhalla，1976）、缺血的微病灶、过量的循环儿茶酚胺和微血管的痉挛（Factor et al.，1982），此外，还有治疗作用引起的后果，例如洋地黄对钠泵的抑制、β-兴奋剂的刺激和磷酸二酯酶的抑制（图 16-13）。在金色叙利亚仓鼠遗传性心力衰竭模型中，可发生钙超负荷（Jasmin and Bajusz，1975）。细胞钙超负荷，对衰竭或肥大的心肌，预期可引起有害的机械性变化。例如，

在有心肌病的心脏，内部钙的增加较少，随后有较长的钙瞬变（图 16-14），这反映内部钙调节作用的多种异常（表 16-4）。特别是，当心率快时，没有充足的时间使内部钙降到基线水平（Morgan et al.， 1990），这可以解释，为何心力衰竭时，对心动过速的耐受力会如此不佳。

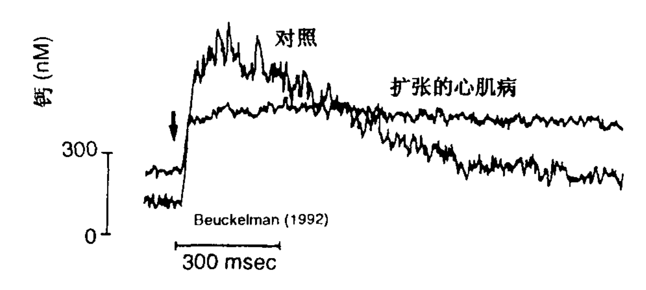


图 16-14　心力衰竭细胞中的钙瞬变。注意：来自扩张心肌病的细胞，钙瞬变比对照组增加的少，随后停留在异常升高状态。来自 Beuckelman et al.， Circulation 1992； 85： 1046，经美国心脏学会允许。

β_3-肾上腺素能受体　除它们在脂肪组织中的重要作用外，这类受体也具有心脏功能（Gauthier et al.， 1996）。这个意见认为，它们对肾上腺素能刺激发生反应，是通过意料外的负性收缩能效应完成的，后者引起进一步的意见认为，这类受体可能对衰竭心脏不良的机械功能有关系。

血管紧张肽Ⅱ和其他血管收缩性肽

在严重的心力衰竭，后负荷的增加是一种突出的适应作用（图 16-15 和图 16-16）。肾脏的低灌流压和 β-肾上腺能刺激的增加都促进肾素的释放（图 16-17）。其最终结果是，血管紧张肽介导的血管收缩，重加在交感神经系统激活介导的血管收缩之上（图 16-11）。血管紧张肽Ⅱ既能直接收缩外周血管，又能促进交感性激活的程度（见图 9-4 和 9-5）。血管紧张肽Ⅱ也可促进醛固酮的释放，增加体内液体的量，以及钠和水的潴留。这后一种作用的临床表现为下肢水肿，这用指压法即可测知（水肿，edema）。由于醛固酮引起的钠和水的潴留，可使肾脏低灌流压逆转，而且也可通过保持血压，使反射性交感性刺激减轻。肾素分泌增加的原因会受到反馈作用，这可以解释，为什么在大约半数严重心源性水肿（cardiac edema）病人，肾素和醛固酮水平是正常的（Anand et al.， 1989）。在一些严重病例，由于过度的体液潴留引起的低血钠，对脑下垂体（大脑的基底部）发送错误的信号，引起不适时的抗利尿激素的释放。抗利尿激素又名血管升压素（vasopresin）（希腊文：*vas*，管；*pressin*，压力），可通过外周血管收缩，进一步增加后负荷。它可以降低肾的水丢失，引起更多的细胞外液潴留，加重低血钠（低钠血症，hyponatremia）。与此相反，这里有总体的钠潴留。体液潴留的增加，可通过引起容积超负荷，而增加心脏所做的功。

钠潴留和水肿　水（体液）和钠的共同潴留是充血性心力衰竭的特征，这种状态名曰“水肿”（“edema”），这是充血性心力衰竭的体征（sign）之一。钠的潴留是过度

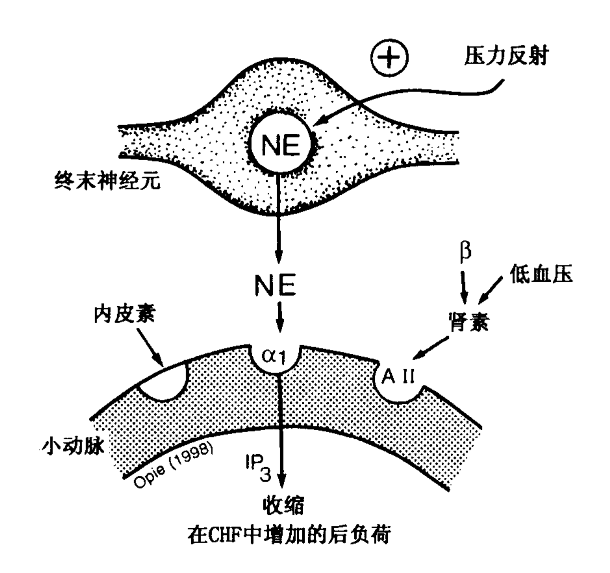


图 16-15　后负荷在心力衰竭时的增加。NE：去甲肾上腺素；β：β-肾上腺素能；BP：血压；IP_3：肌醇三磷酸；α_1：α_1-肾上腺素能；AⅡ：血管紧张肽Ⅱ。

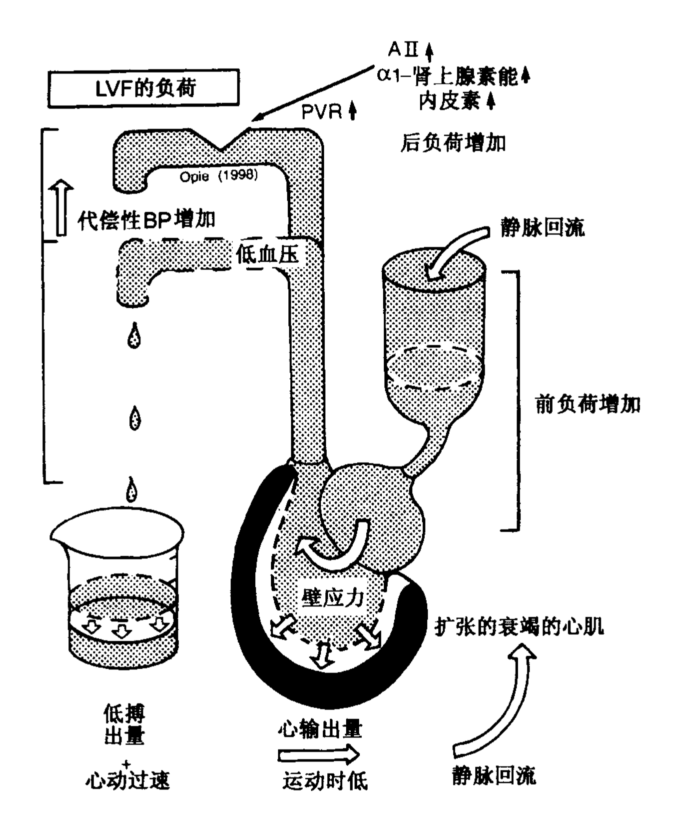


图 16-16　严重心力衰竭的负荷条件。由于前负荷的增加、心室扩张和外周血管阻力增加（PVR），壁应力增加。α_1：α_1-肾上腺素能；AⅡ：血管紧张肽Ⅱ；BP：血压。

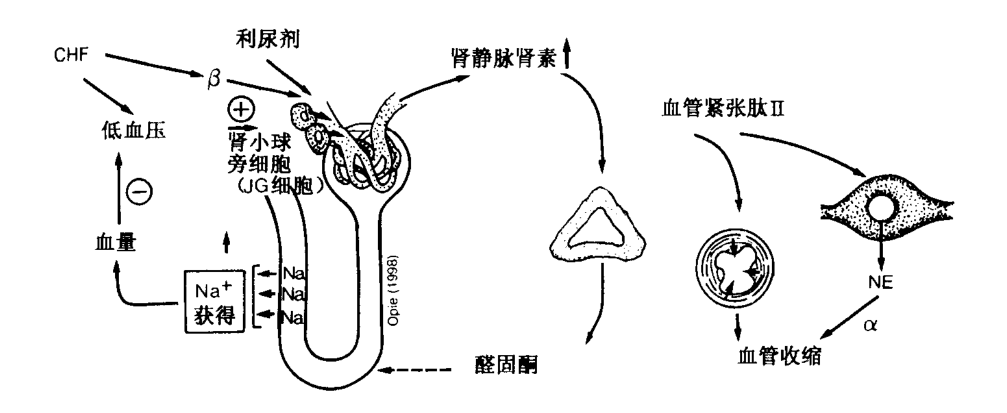


图 16-17 充血性心力衰竭中的肾素-血管紧张肽系统。肾素在肾小球旁（JG）细胞中分泌增加通过两个机制：低血压和β-肾上腺能刺激增加（β)。随后循环中的肾素刺激血浆中的底物，使循环中的血管紧张肽原转变为血管紧张肽Ⅰ，后者在组织中转变为血管紧张肽Ⅱ，引起血管收缩。血管紧张肽Ⅱ也可增加去甲肾上腺素（NE）的释放，进一步促进血管收缩。血管紧张肽Ⅱ从肾上腺释放醛固酮，引起钠和水的潴留，有助于保持血压和肾灌流。从而、这里有一个对肾的反馈环，以降低肾素分泌。注意：利尿治疗在促进肾素释放中的作用。CHF：充血性心力衰竭；α：α-肾上腺素能。

醛固酮分泌和肾血流不佳的联合结果。应当强调的是，这里可能有低血清钠和显著的总体钠潴留并存，这分别反映血管升压素和醛固酮分泌的后果。

内皮素在心力衰竭中的作用

在严重心力衰竭时，循环中内皮素水平上升，这至少一部分是来源于心肌，在心肌中可见原-原-内皮素-1（pro-pro-endothelin-1）水平增加（Sakai et al.，1996)。通过促进心肌钙超负荷，具有直接毒性作用并诱导肥大和增加收缩能力（Sakai et al.，1996)。给与内皮素受体拮抗剂，在实验性心力衰竭时，可降低死亡率，并改善人类心脏血流动力学（Kiowski et al.，1995)。

细胞因子和心力衰竭

细胞因子是作用于局部的自体有效性（autocoid）(希腊文：*autos*：自己；*akos*：药物）多肽性传递介质。这一组尚得进一步研究的因子，和它们的受体发生反映（受体是和磷酸酶C偶联在一起的)，可以通过肌浆的钠释放，介导血管收缩。细胞因子以下述中的一种方式在局部起作用：自分泌（autocrine，作用于本身来源的细胞)、旁分泌（paracrine，作用于相邻细胞）和近分泌（juxtacrine，作用于附近细胞)。其中例子有炎症的细胞因子，例如来源于巨噬细胞和白细胞的细胞介素（interleukins)。在感染性心肌病时，这些细胞特别在心肌可以发现，但也可发现于心肌梗死和再灌流之后。肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α）和其他细胞因子，白细胞介素-6，增加形成可溶性CAM-1（细胞内黏着分子-1，intercellular adhesion molecule1)。它们似也可和白细胞介素-1一样，和心肌氧化氮信号系统发生联系，后者和炎性中介因子发生反应时可以发

生下调作用（Kelly and Smilth., 1997）。人们认为，细胞因子是通过形成心肌 cGMP，显示其过度的负性收缩能影响（Tsutamoto et al., 1995）。虽然这个反应顺序是在伴有心力衰竭的败血性休克（septic shock）中确定的，细胞因子在标准心力衰竭中的重要作用仍在研讨之中。

心房和脑的利尿钠肽

到此为止，已经讨论过的适应作用，对衰竭的心脏都具有潜在的伤害作用，或直接引起，或通过增加后负荷与前负荷。然而，从心房释放心房利尿钠肽（atrial natriuretic peptide, ANP）却对循环和心力衰竭是有好处的（图 16-18）。ANP 具有利尿活性（增加尿流），血管扩张，并抑制醛固酮分泌。ANP 是血管紧张肽Ⅱ的内源性拮抗因子，这两种因子的结合位点是彼此重叠的（Giles, 1990）。ANP 抑制去甲肾上腺素从终末神经原释放，这也可导致血管扩张（Ferrari and Agnoletti, 1989）在充血性心力衰竭时，循环中的 ANP 的增加和心房压力呈比例（Raine et al., 1986）。而且，ANP 水平越高，充血性心力衰竭的严重程度也越大（Gottlieb et al., 1989）。这里要提问的问题是，为什么 ANP 增加时显示的良好效应并不明显。

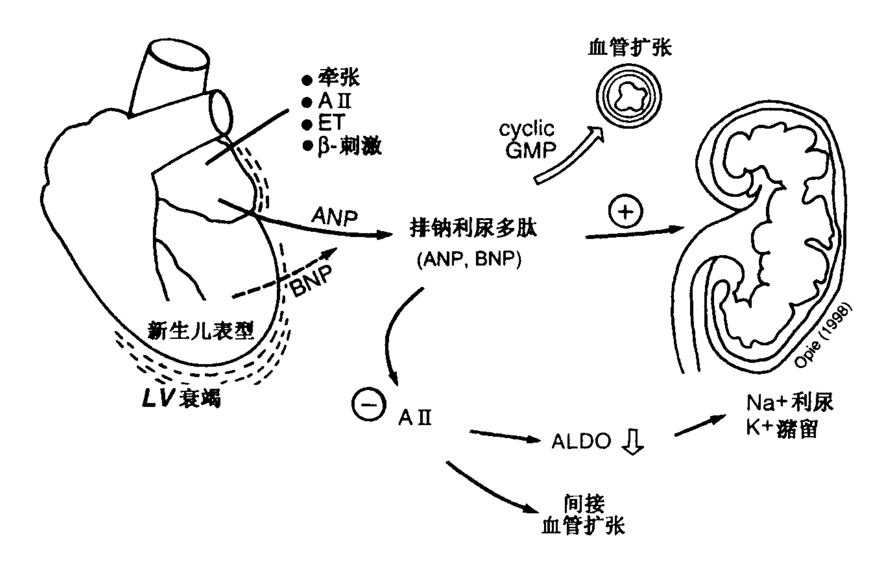


图 16-18 心房利尿钠肽（ANP）。对牵张或β-肾上腺素能（β）兴奋增加，或血管紧张素Ⅱ（AⅡ），或内皮素（ET）发生反应，ANP 从心房释放。在充血性心力衰竭（CHF），ANP 释放增加，血中水平增加。在 CHF，循环中的有些 ANP 来自心室，这和脑利尿钠肽（BNP）一样。ANP 的作用是抵抗肾素-血管紧张素的激活（见图 16-17），并和血管紧张素Ⅱ竞争受体。肾上腺髓质素（adrenomedullin）是最近证明的血管扩张多肽。一般讲来，ANP分泌的有利作用被血管收缩性刺激和过量钠潴留所超越。ALDO：从醛固酮肾上腺的分泌。

充血性心力衰竭时 ANP 水平增加，可受肾素-血管紧张肽-醛固酮激活引起的血管收缩和钠潴留反应的压制。此外，和 ANP 分泌有关的心房牵张受体发生下调作用，血管 ANP 受体减低了它们对循环中 ANP 的反应（Ferrari and Agnoletti, 1989; Tsutamoto

et al., 1995)。在充血性心力衰竭时，ANP确实具有有利作用的问题，利用单克隆抗体可以得到证明。在实验性心力衰竭时，给予抗ANP的单克隆抗体，可引起心力衰竭体征的变坏（Giles, 1990）。

ANP从心房的释放 已经清楚的是，心房牵张，而不是心房压力，调节ANP的释放，这可能是通过机械受体达到的。有些因子可以促进，或抑制ANP的释放。在室性心动过速或室上性心动过速时，ANP释放的增加，被认为是伴随这些情况的多尿的原因。在这种情况下ANP释放的主要刺激，可能是心房膨胀，同时心动过速本身也是一个附加的独立因子（Ferrari and Agnoletti, 1989）。引起ANP释放的最终信号可能包括钙增高，例如在机械受体或β-肾上腺能刺激之后，或在快速心动过速，而无充分时间使钙再摄入肌质网。增加细胞钙的其他因子，例如刺激蛋白激素C的佛波酯（phorbol esters），还有血管紧张肽、血管升压素和内皮素，也可促进ANP释放（Ruskoaho et al., 1989, 参考文献71）。与此相反，对乙酰胆碱发生反应时，ANP的分泌逐渐降低。对心房张力发生反应时，从心房储存颗粒的实际释放过程，包括在几秒钟之内，颗粒从中央向细胞周缘移动。在重复牵张时，正是这种颗粒被消耗净尽，使ANP释放减少（Ferrari and Agnoletti, 1989）。这种颗粒移动，是沿微管（microtubules）进行的，莫能菌素（monensin）对之有加速作用，后者是一种离子载运体（ionophore），可增加细胞钠和钙（Iida et al., 1988）。释放出来的ANP，或者就是ANP本身，或者是原-ANP（Pro-ANP），这后者需要血清的蛋白酶使之断裂成为ANP，人类ANP含28个氨基酸（Genest and Cantin, 1987）。

在细胞水平上，ANP的主要效应是刺激鸟苷酸环化酶，增加cGMP，引起血管扩张，和硝酸盐类引起的很相似，虽然其中也有一些区别（见图9-2）。关于利尿的机制，尚不清楚，但是不能只用简单的肾血流增加来解释。在实验方面，心力衰竭的一个简单的标志就是尿中cGMP水平增加。

ANP和BNP从衰竭心室的释放 除去从心房释放以外，ANP还可从有病的心室形成并释放。ANP基因重编程序（ANP gene reprogramming），可发生于心室肥大起始时（Pasternac and Cartin, 1990）。在LV，容积或压力超负荷似可促进ANP释放，或释放其前体（precursors），尤其是从心内膜层（Ruskoaho et al., 1989, 参考文献70）。心室也是严重实验性心力衰竭中ANP来源，其模型是仓鼠的遗传性心肌病（Thibault et al., 1989）。一般讲来，心房是ANP的主要来源，而不是心室，今天这仍然是对的。除ANP外，从心房，特别是从衰竭的心室，还可释放脑利尿钠肽（Ogawa et al., 1991）。这个意见是，BNP在心力衰竭中，具有与ANP相同的作用。

肾上腺髓质素（Adrenomedullin） 这是新发现的肽，首次见于肾上腺嗜铬细胞瘤（pheochromocytoma）提取物，具有强力的血管扩张和利尿钠肽的性状，在这面很似ANP。而且，在人类严重心力衰竭时，可以在血循环中找到，是由心脏分泌的（Jougasaki et al., 1996）。人们认为，它和ANP以及BNP一起，是衰竭心肌产生的具有自我保护作用的肽。

治疗充血性心力衰竭的原则

常规治疗（conventional therapy）的原则包括四个方面：第一，利尿治疗，通过增加尿和钠的排出，缓解体液潴留及肺充血，从而减轻心脏的前负荷（图 16-19）。不幸的是，利尿治疗可促进肾素分泌，它有助于引起血管紧张肽诱导的血管收缩。第二，ACE 的抑制，有几种好处，最明显的是，它可以缓解肾素血管紧张肽系统过度激活，引起的血管收缩和过度的后负荷。更为隐蔽的好处在于改善舒张功能，和抵制过度纤维化的倾向。这类化合物可改善运动的能力，这大概一部分是由于舒张功能的改善。在严重充血性心力衰竭的病人，CAE 抑制治疗还可减低死亡率。除 ACE 抑制因子外，其它血管扩张因子通过扩张静脉系统，或通过作用于动脉扩张因子，减低后负荷。第三，正性收缩能效应的药物，包括洋地黄，刺激心肌收缩并使之移向更高的 Starling 曲线（图 16-9)。一般讲来，收缩能效应的药物的作用是通过增加胞质溶胶钙，或增加收缩蛋白质对钙的敏感性，未发挥作用的。这类药物未曾降低死亡率，而且在某些情况下，曾减少存活时间，这大概是因为，胞质溶胶钙增加引起的有害作用。第四，血管扩张因子，例如硝酸盐类和肼酞嗪（hydralazine）分别缓解前负荷和后负荷。

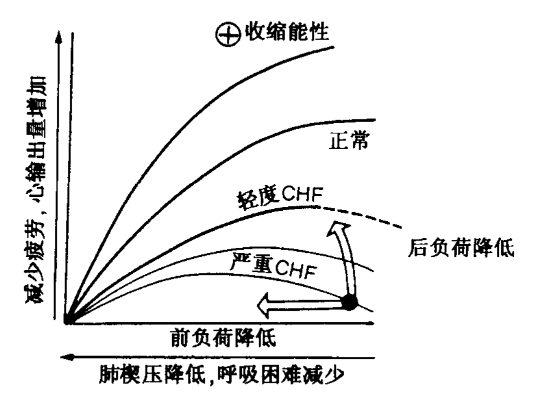


图 16-19　心力衰竭时负荷的减少。在充血性心力衰竭（CHF）时显示 Starling 扩张曲线。注意：前负荷降低对呼吸困难和肺楔压的影响，以及后负荷降低时对心输出和疲劳的影响。例如，硝酸盐类减少前负荷，而血管紧张肽转变酶抑制因子可减少前负荷和后负荷。

新的治疗方案 现正在研制中。内皮素拮抗剂正在实验中，它可通过缓解外周血管收缩，间接改善预后。目前充分的治疗方案日益更多地采用 β-肾上腺素能阻滞剂，以去除过多的循环 β-肾上腺素能刺激。

外科方案　现在已经有了减少心容积的外科方案。扩张的心室易发生异常的室壁应力，这在理论上，可以通过外科手术，去除一部室壁，使之缓解。这个方案现正在研究中。缓解心室的负荷，也可以利用各种人工心脏或泵装置来完成。这些装置使患病的心脏仍处于原来的位置，并在负荷减轻时，得以复原。其中有一种装置，是把血液从扩张的心室泵向主动脉。心肌成形术（cardiomyoplastg）也是一项新的外科方案，这是用骨

骼肌围绕扩张的心室，帮助其收缩。在每一种情况下，共同的目标是，希望对左心室设计一种机械性辅助装置，对它提供一个通向康复的桥梁。

总　结

1. 过度的压力负荷起始时是由同心性肥大代偿的。高血压是过度压力负荷的例子，可导致左室肥大（LVH）、LV舒张功能的损害和最终发生LV扩张。从代偿性肥大到心肌扩大的变化机制，目前尚不清楚，但冠状血管储备的损害和局部缺氧及纤维化可能是关键性因素。
2. 过度的容积负荷引起心腔的大小通过未知的机制增大，可能包括纵向肥大和纤维滑动（fiber slippage）。也可以发生某些辐射状的肥大（radial hypertrophy）。这样形成的代偿状态可存在很长的时间。然而，纵向延长的细胞对进一步肥大，并不能很好地代偿，最终发生衰竭。
3. 原发性心肌病（心肌病）的原因尚未确定。再扩张的心肌病，发病的心肌引起心腔增大，从而增加壁张力。在肥大性心肌病，肥大的原因是遗传性的。极大程度的肥大，致敏心肌，使发生一系列异常，它们最终引起心肌纤维化，并从而发生心肌衰竭。
4. 冠状血管储备在肥大的心肌，这种储备受到损害，这对氧的供应/需求的失衡特别敏感，在心内膜下区域最为明显。
5. 灶性纤维化可能是灶性缺氧的后果，可引起心腔壁硬度增加和永久性损伤。过量的循环中儿茶酚胺，例如在已确定的充血性心力衰竭的病人，可通过钙超负荷，对心肌进一步发生不利影响，从而增加心肌氧需求，并减低心肌的机械功能。
6. 肌节长度在心肌衰竭时接近或处于最大长度，LV舒张末期压力的任何增加，都可导致心肌壁张力的增加，同时发生氧供应/需求比例的破坏。随着继续进展，心肌功能处于Starling曲线的极限，任何舒张末期压的增加，都不具有与之相对应的心肌功能。而当心内膜下壁张力增加和后负荷增加时，LV的功能就不能再增加，尽管LV舒张压增加了。
7. 舒张功能异常和LV充盈以及LV松弛的异常紧密相关。其结果是心房压力和肺部压力增加，这和气短的严重程度密切相关。
8. 严重心力衰竭的临床图像和同时发生的一系列心肌代谢性和循环神经体液性异常有密切的关系，包括肾素-血管紧张肽-醛固酮的激活。这些异常可加重心力衰竭的严重程度，这是通过增加心肌机械性能的损伤，和全身性效应引起的。全身性效应的离子如：由于体液潴留引起的钠潴留和容积超负荷，以及由于外周血管阻力增加而引起的，对心脏的后负荷的增加。
9. 细胞因子，例如白细胞介素1和6，和肿瘤坏死因子α，可引起外周血管收缩。此外，通过作用于心肌氧化氮系统和cGMP，它们也被认为具有负性收缩能效应。
10. 新的治疗方案包括小心使用β-肾上腺素能阻滞剂、机械性辅助设备、缓解过度的壁应力，从而解除心脏的负荷。
11. 心房利尿钠肽（ANP）是增加的压力作用于心房释放的，心室也有少量释放。ANP

刺激血管鸟苷酸环化酶，引起血管扩张，并通过一个未知机制，增加利尿。分子的一部分和血管紧张肽Ⅱ相似，ANP 对血管紧张肽Ⅱ的效应有拮抗作用，包括血管收缩和释放醛固酮。脑利尿钠肽也从衰竭的左室释放，和 ANP 的作用相同。肾上腺髓质素是另一个近来发现的血管扩张性利尿钠肽。在已经发展了的心力衰竭，这三个血管扩张性肽的有益效应，可被相反的血管收缩性和保持钠的刺激所压制，例如血管紧张肽Ⅱ、内皮素、血管升压素和醛固醇。

复习题（大学生用）

1. 代偿的肥大：描述在发生这种情况时，控制心肌生长的分子机制。
2. 描述在发展了的心力衰竭中，典型的钙瞬便现象。这些类型的变化是怎样发生的？
3. 在心力衰竭的演变中，肾素-血管紧张肽-醛固酮系统有何作用？
4. 什么是细胞因子，它们在心力衰竭中如何起作用？
5. 心房和脑利尿钠肽：它们的生理功能为何？在心力衰竭中起何作用？

复习题（进修生用）

1. 慢性高血压时，左室反应的方式为何？在左室壁厚度和室腔大小方面这些情况之间有何区别？你预期在壁应力方面会有何区别？
2. 心肌病：在病原学方面，涉及的分子机制是什么？
3. 从代偿的左室过度到心力衰竭，涉及的因素是什么？
4. Starling 定律能否解释扩张的衰竭左室的收缩功能的变化？包括对在此情况下肌节长度的变化进行估计。
5. 在发展了的心力衰竭综合征演变中儿茶酚胺刺激和 β-肾上腺素能受体起何作用？
6. 某病人具有气短和中央胸痛，被认定为急性心肌栓塞，并有急性肺水肿，对常规利尿治疗无反应，在做 Swan-Ganz 导管。这可以测量什么？关于左室的（a）前负荷和（b）后负荷可得到什么信息？急性治疗的原则为何？

参考文献

1. Alpert NR, Mulieri LA. Increased myothermal economy of isometric force generation in compensated cardiac hypertrophy induced by pulmonary artery constriction in the rabbit. *Circ Res* 1982;50:491–500.
2. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, et al. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation* 1989;80:299–305.
3. Arai AE, Grauer SE, Anselone CG, et al. Metabolic adaptation to a gradual reduction in myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92:244–252.
4. Böhm M, Eschenhagen T, Gierschik P, et al. Radioimmunochemical quantification of Giα in right and left ventricles from patients with ischaemic and dilated cardiomyopathy and predominant left ventricular failure. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:133–149.
5. Böhm M, Reiger B, Schwinger RH, Erdmann E. cAMP concentrations; cAMP dependent protein kinase activity, and phospholamban in non-failing and failing myocardium. *Cardiovasc Res* 1994;28:1713–1719.
6. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982;307:205–211.
7. Bristow MR, Kantrowitz NE, Ginsburg R, Fowler MB. Beta-adrenergic function in heart muscle disease and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17(suppl 2):41–52.

8. Bristow MR, Port JD, Gilbert EM. The role of adrenergic receptor regulation in the treatment of heart failure. *Cardiovasc Drug Ther* 1989;3:971–978.
9. Brodde OE, Daul A, Michel-Rehner M, et al. Agonist-induced desensitization of β-adrenoceptor function in humans. Subtype-selective reduction in β_1- or β_2-adrenoceptor-mediated physiological effects by xamoterol or procaterol. *Circulation* 1990;81:914–921.
10. Brodde OE, Zerkowski HR, Doetsch N, et al. Myocardial beta-adrenoceptor changes in heart failure: concomitant reduction in β_1- and β_2-adrenoceptor function related to the degree of heart failure in patients with mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:323–331.
11. Bruckner R, Mugge A, Scholz H. Existence and functional role of $alpha_1$-adrenoceptors in the mammalian heart. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:639–645.
12. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, et al. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:968–974.
13. Colucci WS. Apoptosis in the heart. *N Engl J Med* 1996;335:1224–1226.
14. Cuocolo A, Sax FL, Brush JE, et al. Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension. Diastolic mechanisms for systolic dysfunction during exercise. *Circulation* 1990;81:978–986.
15. D'Agnolo A, Luciani GB, Mazzucco A, et al. Contractile properties and Ca^{2+} release activity of the sarcoplasmic reticulum in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:518–525.
16. Dhalla NS. Involvement of membrane systems in heart failure due to intracellular calcium overload and deficiency. *J Mol Cell Cardiol* 1976;8:661–667.
17. Eschenhagen T, Mende U, Nose M, et al. Increased messenger RNA level of the inhibitory G protein α subunit $G_{i\alpha-2}$ in human end-stage heart failure. *Circ Res* 1992;70:688–696.
18. Factor SM, Minase T, Cho S, et al. Microvascular spasm in the cardiomyopathic Syrian hamster: a preventable cause of focal myocardial necrosis. *Circulation* 1982;66:342–354.
19. Feldman AM, Cates AE, Veazey WB, et al. Increase of the 40,000-mol wt pertussis toxin substrate (G-protein) in the failing human heart. *J Clin Invest* 1988;82:189–197.
20. Feldman AM, Tena RG, Kessler PD, et al. Diminished beta-adrenergic receptor responsiveness and cardiac dilation in hearts of myopathic Syrian hamsters (BIO 53.58) are associated with a functional abnormality of the G stimulatory protein. *Circulation* 1990;81:1341–1352.
21. Feldman MD, Copelas L, Gwathmey JK, et al. Deficient production of cyclic AMP: pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients with end-stage heart failure. *Circulation* 1987;75:331–339.
22. Ferrari R, Agnoletti G. Atrial natriuretic peptide: its mechanism of release from the atrium. *Int J Cardiol* 1989;24:137–149.
23. Friedrich SP, Lorell BH, Rousseau MF, et al. Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation* 1994;90:2761–2771.
24. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550–1558.
25. Gauthier C, Tavernier G, Charpentier F, et al. Functional β_3-adrenoreceptor in the human heart. *J Clin Invest* 1996;98:556–562.
26. Genest J, Cantin M. Atrial natriuretic factor. *Circulation* 1987;75(suppl I):118–124.
27. Giles TD. Defining the role of atrial natriuretic factor in health and disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1331–1333.
28. Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1534–1539.
29. Gross H, Spark C. Coronary and extracoronary factors in hypertensive heart failure. *Am Heart J* 1937;14:160–182.
30. Grossman W, Jones D, McLaurin L. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56–64.
31. Gunning JF, Coleman HN. Myocardial oxygen consumption during experimental hypertrophy and congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1973;5:25–38.
32. Harris P. Origins of congestive cardiac failure. *Cardiovasc Res* 1983;17:440–445.
33. Harrison TR. In: *Failure of the Circulation*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1935.
34. Hershberger RE, Anderson FL, Bristow MR. Vasoactive intestinal peptide receptor in failing human

ventricular myocardium exhibits increased affinity and decreased density. *Circ Res* 1989;65:283–294.

35. Hittinger L, Shannon RP, Kohin S, et al. Exercise induced subendocardiol dysfunction in dogs with left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1990;66:329–343.
36. Holmberg SRM, Williams AJ. Single channel recordings from human cardiac sarcoplasmic reticulum. *Circ Res* 1989;65:1445–1449.
37. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue and sarcomere levels. *Circulation* 1996;94:683–689.
38. Homcy CJ, Graham RM. Molecular characterization of adrenergic receptors. *Circ Res* 1985;56: 635–650.
39. Iida H, Barron WM, Page E. Monensin turns on microtubule-associated translocation of secretory granules in cultured rat atrial myocytes. *Circ Res* 1988;62:1159–1170.
40. Jaber M, Koch WJ, Rockman H, et al. Essential role of β-adrenergic receptor kinase 1 in cardiac development and function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:12974–12979.
41. Jalil JE, Janicki JS, Pick R, et al. Fibrosis-induced reduction of endomyocardium in the rat after isoproterenol treatment. *Circ Res* 1989;65:258–264.
42. Jasmin G, Bajusz E, Solymoss B. Selective prevention by verapamil and other drugs of hamster hereditary cardiomyopathy. In: Bradley WS, Gardner D, Medum D, Walton NJ (eds). *Recent Advances in Myology.* New York: Elsevier, 1975;413–417.
43. Jougasaki M, Rodeheffer RJ, Redfield MM, et al. Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure. *J Clin Invest* 1996;97:2370–2376.
44. Katz AM. Changing strategies in the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13: 513–523.
45. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, et al. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1257–1263.
46. Kelly RA, Smith TW. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation* 1997;95:778–781.
47. Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P, et al. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet* 1995;346:732–736.
48. Krayenbuehl HP, Hess OM, Schneider J, Turina M. Physiologic or pathologic hypertrophy. *Eur Heart J* 1983;4(suppl A):29–34.
49. Leclerq JF, Swynghedauw B. Myofibrillar ATPase, DNA and hydroxyproline content of human hypertrophied heart. *Eur J Clin Invest* 1976;6:27–33.
50. Lefkowitz RJ, Hoffman BB. Adrenergic receptors. *Adv Cycl Nucleotide Res* 1980;12:37–47.
51. Legault F, Rouleau JL, Juneau C, et al. Functional and morphological characteristics of compensated and decompensated cardiac hypertrophy in dogs with chronic infrarenal aorto-caval fistulas. *Circ Res* 1990;66:846–859.
52. Lewis T. In: *Diseases of the Heart.* London: Macmillan, 1933.
53. Linzbach AJ. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. *Am J Cardiol* 1960;5: 370–382.
54. Lohse MJ. G-protein-coupled receptor kinases and heart. *Trends Cardiovasc Med* 1995;5:63–68.
55. Lompre AM, Schwartz K, D'Albis A, et al. Myosin isoenzymes redistribution in chronic heart overloading. *Nature* 1979;282:105–107.
56. McMichael J. Dynamics of heart failure. *Br Med J* 1952;2:525–529.
57. McMichael J, Sharpey-Schafer EP. The action of intravenous digoxin in man. *Q J Med* 1944;13: 123–135.
58. Mercadier J-J, Bouveret P, Gorza L, et al. Myosin isoenzymes in normal and hypertrophied human ventricular myocardium. *Circ Res* 1983;53:52–62.
59. Morgan JP, Erny RE, Allen PD, et al. Abnormal intracellular calcium handling, a major cause of systolic and diastolic dysfunction in ventricular myocardium from patients with heart failure. *Circulation* 1990;81(suppl III):21–32.
60. Movsesian MA, Bristow MR, Krall J. Ca^{2+} uptake by cardiac sarcoplasmic reticulum from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 1989;65:1141–1144.
61. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1991;69:491–500.
62. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the ageing human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 1991;68:1560–1568.
63. Opie LH, Thandroyen FT, Muller CA, Bricknell OL. Adrenaline-induced "oxygen-wastage" and

enzyme release from working rat heart. Effects of calcium antagonism, beta-blockade, nicotinic acid and coronary artery ligation. *J Mol Cell Cardiol* 1979;11:1073–1094.

64. Packer M. Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 1990;81(suppl III):78–86.
65. Pagani ED, Alousi AA, Grant AM, et al. Changes in myofibrillar content and Mg-ATPase activity in ventricular tissues from patients with heart failure caused by coronary artery disease, cardiomyopathy, or mitral valve insufficiency. *Circ Res* 1988;63:380–385.
66. Pasternac A, Cantin M. Atrial natriuretic factor: a ventricular hormone. *J Am Coll Cardiol* 1990;15: 1446–1448.
67. Raine AEG, Erne P, Burgisser E, et al. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986;315:533–537.
68. Rapundalo ST, Solaro RJ, Kranias EG. Inotropic responses to isoproterenol and phosphodiesterase inhibitors in intact guinea pig hearts: comparison of cyclic AMP levels and phosphorylation of sarcoplasmic reticulum and myofibrillar proteins. *Circ Res* 1989;64:104–111.
69. Reichek N. Patterns of left ventricular response in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1559–1560.
70. Ruskoaho H, Kinnunen P, Taskinen T, et al. Regulation of ventricular atrial natriuretic peptide release in hypertrophied rat myocardium. Effects of exercise. *Circulation* 1989;80:390–400.
71. Ruskoaho H, Vakkuri O, Arjamaa O, et al. Pressor hormones regulate atrial-stretch-induced release of atrial natriuretic peptide in the pithed rat. *Circ Res* 1989;64:482–492.
72. Sack MN, Rader TA, Park S, et al. Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart. *Circulation* 1996;94:2837–2842.
73. Sakai S, Miyauchi T, Kobayashi M, et al. Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure. *Nature* 1996;384:353–355.
74. Schnabel P, Bohm M, Gierschik P, et al. Improvement of cholera toxin-catalyzed ADP-ribosylation by endogenous ADP-ribosylation factor from bovine brain provides evidence for an unchanged amount of G in failing human myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1990;22:73–82.
75. Spotnitz HM, Sonnenblick EH, Spiro D. Relation of ultrastructure to function in the intact heart. *Circ Res* 1966;18:49–66.
76. Strauer BE. Left ventricular dynamics, energetics and coronary hemodynamics in hypertrophic heart disease. *Eur Heart J* 1983;4(suppl A):137–142.
77. Thibault G, Nemer M, Drouin J, et al. Ventricles as a major site of atrial natriuretic factor synthesis and release in cardiomyopathic hamsters with heart failure. *Circ Res* 1989;65:71–82.
78. Tomanek RJ, Searls JC, Lachenbruch PA. Quantitative changes in the capillary bed during developing, peak and stabilized cardiac hypertrophy in the spontaneously hypertensive rat. *Circ Res* 1982;51: 295–304.
79. Tsutamoto T, Hisanaga T, Fukai D, et al. Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:803–808.
80. Vanoverschelde J-L, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1288–1295.
81. Watkins H. Multiple disease genes cause hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;72(suppl): 4–9.
82. Wood P. In: *Diseases of the Heart and Circulation*. London: Eyre & Spottiswoode, 1952;154–192.
83. Zile MR, Tomita M, Ishihara K, et al. Changes in diastolic function during development and correction of chronic LV volume overload produced by mitral regurgitation. *Circulation* 1993;87: 1378–1388.

第六部分

病理生理

第 17 章

氧缺乏：缺血和心绞痛

在缺血部位，随意运动很快丧失。

L. E. Erichsen, 1842

虽然对心肌缺血的定义有一些争论（Hearse, 1994），但这个概念依然是简单的：缺血意味着血液对心肌供应不充分（希腊文，*ischo*，抑制；*haima*：血液）。“缺血”（“ischemia”）这个名词，显然是 Rudoef Virchow1985 年首先应用的：

“... so habe ich den neuen Ausdruck der Ischaemie vorgeschlagen, um damit die Hemmung der Blutzüfuhr, die Vermehrung der Widerstande des Einstromen zu bereichnen。”

这句话的意思是：“贫血”这个词描述血液供应受到限制和对血流的阻力的增加。把供应/需求失衡作为引起缺血的最基本概念，来自对运动肢体的观察（Burus, 1809）：

“在健康状态下，当我们激发肌肉进行比通常更为活跃的工作时，我们在每一个部分都使血循环增加了。然而，若对肢体进行结扎，造成轻度绷紧状态，我们就会发现，这时只能进行很短时间的动作，因为这时能量的供应和消耗失去了平衡。”

所以，当冠状循环减少非常严重，致使对心肌的氧供应不能满足组织的需求时，就存在心肌缺血（图 17-1）。在这种严重的危害下，心肌怎样存活？根据肝细胞和脑细胞的一般生物学原则，目前人们的概念认为，有两个适应阶段，即短期的保护作用和长期的援救作用（Hochachka et al.，1990）。把这些概念引用于缺氧的心脏，短期保护作用的目的在于，在氧需求和氧供应之间，建立一个新的平衡，这是通过收缩作用的下调（downregulation）和厌氧代谢的上调（upregulation），用糖酵解作用产生能量来完成的。长期的援救作用，现在尚不完全了解，但其可能的作用是，缺血时，通过缺氧的作用，可诱导一系列细胞信号，引起保护性基因重编程序的效应（Kuöll et al.，1994）。当保护作用和援救作用失败时，因为缺血更为严重，和长期持续，其结局是细胞坏死。这些长期的适应性反应，对于缺血时发生的，出乎意料之外的保护性反应，可能有关系，例如：冬眠状态（hibernation）和预先调节作用（precondition）（见第 19 章）。

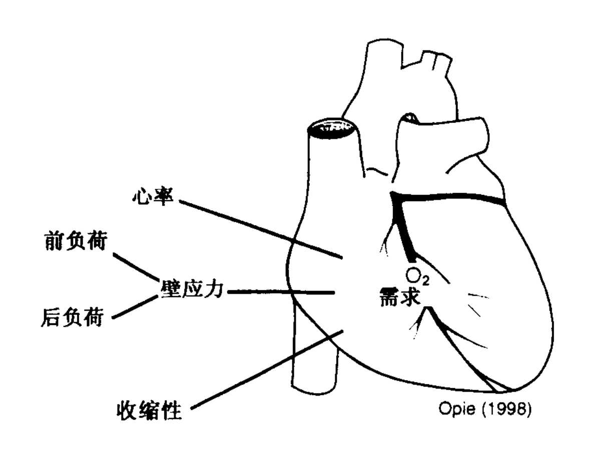


图 17-1 心肌氧需求。 在正常心肌，主要决定因素是心率、壁应力和收缩能力。壁应力可受前负荷和后负荷的影响。

对缺血的急性适应性作用

在发生缺血之后，很快就出现能量的失衡（见图 17-2），高能量磷酸化合物消耗殆尽，特别是磷酸肌酸，因为它可尽可能长时间地保持腺苷酸三磷酸（ATP）的水平，此时可见细胞内无机磷酸盐的增加。后者是引起收缩下调作用的主要信号之一，在冠状动脉开始结扎后，于几次心搏之后，收缩即可减少。与此同时，能量供应状态的变坏，可

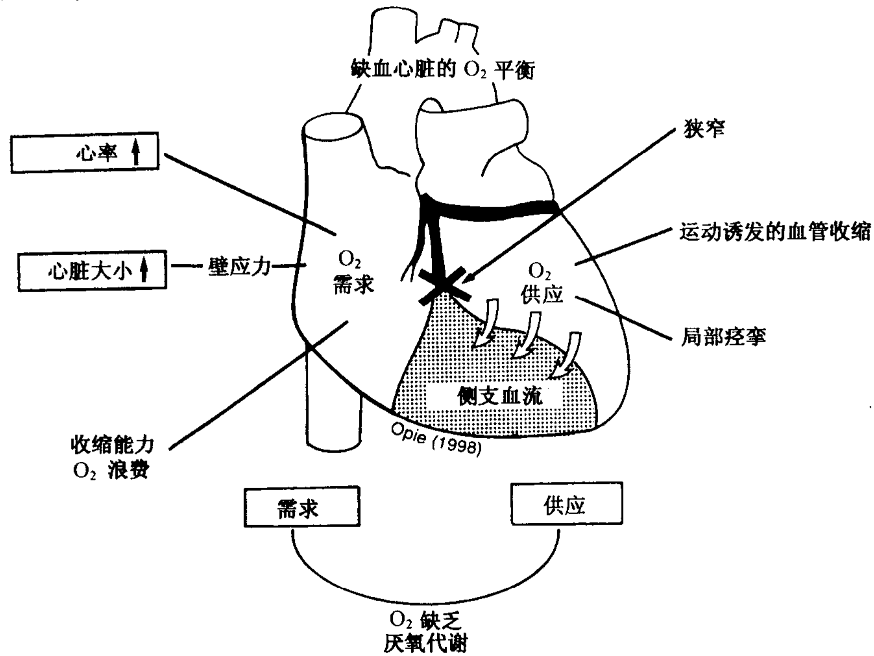


图 17-2 缺血区氧的平衡。 注意：心率增加和心脏大小的增加在增加氧需求中的重要作用。在临床上，心率是心肌氧摄入的主要决定因素之一。当前负荷或后负荷增加时，在扩张的心脏中已经大大增加的壁应力，也见增长。

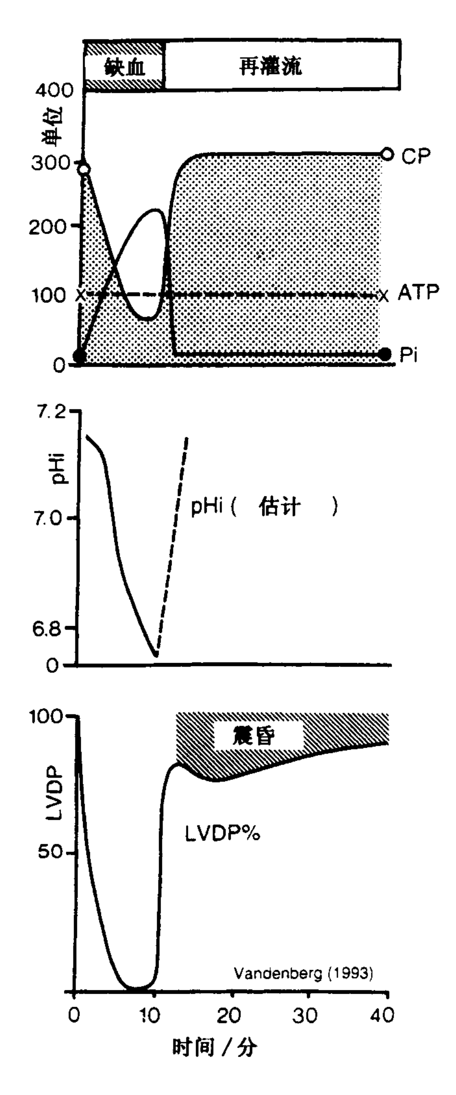


图 17-3 一过性缺血，随后发生再灌流。在 30℃，10 分钟缺血，引起磷酸肌酸（CP）快速减少和无机磷酸盐（Pi）快速增加，而 ATP 被缓冲。内部 pH 急剧下降，左室发展的压力（left ventricular developed pressure）（LVDP）也降。CP，ATP 和 Pi 为随意单位。经美国心脏学会和循环研究的允许，根据 Vandenberg et al.（1993）进行了修改。

能是增加厌氧糖酵解作用的主要信号。后者在其起始时是裂解糖原，随后可见葡萄糖转运的增加，这是葡萄糖转运因子（glucose transporters）（GLUT）1 和 4 转位于肌纤维膜上（Young et al.，1997）的结果。因为缺血，在短暂的延缓以后，可发生细胞内酸中毒（intracellular acidosis），这也和收缩的降低有关。所以，缺血的心肌可存活有限的时间，这是通过抑制收缩和启动厌氧性糖酵解来完成的。其结果是，当再灌流时，机械功可以很快恢复（虽然由于发生了震昏现象，是在较低的水平上恢复），而且异常的代

谢也见逆转（图 17-3）。但缺血潜在的严重后果是，收缩能力的降低可严重威胁身体健康，因为，假若缺血涉及了足够的心肌，其心输出量将会下降。

缺血性收缩衰竭

对缺血主要的适应作用是，随着收缩快速衰退，对氧的需求急剧下降。对这样的收缩衰退，已经提出了许多学说（表 17-1）。最常提出的两个基本机制是：（1）氧输送不佳的效应，或（2）抑制性代谢产物的积累。第一个因素引起高能磷酸化合物的减少，包括 ATP 和磷酸肌酸。许多实验证明，收缩衰竭发生于 ATP 主要减少以前，ATP 在开始时是被保存的，这是因为有磷酸肌酸的缓冲作用（Rauch et al.， 1994）。这样的资料使人怀疑 ATP 的缺少在收缩衰竭中，是否是惟一的作用机制问题。然而，胞质溶胶中磷酸肌酸的减少，却是非常严重的，这些说明磷酸肌酸穿梭机制可能受到抑制。所以，问题可能在于，从线粒体的能量传递受到了影响。而且，对非常早期的缺血进行非常仔细的重复测量证明，在收缩衰竭开始之前约 10 秒钟，也可见 ATP 某些下降（Hearse， 1979）。若 ATP 的下降局限于收缩性区室（coutractile compartment），这大概也可解释超声波心动描绘图显示的舒张性松弛的早期障碍。在细胞膜水平上，对于调节钠的运动，从而对于调节钙离子，可能需要胞质溶胶的 ATP（Cross et al.， 1996；Owen et al.， 1990）。

表 17-1 严重缺血时收缩能力早期损伤的可能原因

提出的机制
代谢产物的蓄积.
1. 细胞内酸中毒，伴有 Ca^{2+} 从收缩蛋白细胞内结合位点的脱位
2. 无机磷酸盐的蓄积，伴有和钙的相互作用
3. 中性乳酸盐的蓄积
高能磷酸化合物水平或可得性的变化
1. ATP 的转化率降低
2. 胞质溶胶磷酸肌酸水平的变化，伴有磷酸肌酸穿梭机制的损害[a]
3. 在“收缩亚区室”（**contractile subcompartment**）中 **ATP** 的降低
4. **ATP** 水解的自由能交换（Δ_G）降低
冠状血流减少的机械效应
1. 逆转的“花园水管”（“**garden hase**”）或“勃起”（“**erectile**”）效应，引起组织充盈的消失

[a] **phosphocreatine**，即磷酸肌酸（**Rauch et al.**，1994）。其他参考资料见 **Opie**（1990）。

第二个假说的提出已有 50 年以上，是目前最认同的学说，它认为，是缺血产物的蓄积，才引起心脏泵血作用的衰竭。1935 年 **Tennant** 把早期收缩衰竭归因于乳酸的蓄积。1969 年 **Katz** 和 **Hecht** 在其有影响力的评论中提出，细胞内酸中毒降低收缩能力，因为在收缩蛋白细丝的结合点上，质子代替了钙（**Katz and Hecht**， 1969）。另一个非常相似的理论，强调在缺血时，二氧化碳的潴留，它也引起细胞内酸中毒（**Cobbe and Poole-Wilson**， 1980）现在已有直接见证说明，酸中毒可损害收缩能力，而不必减低胞质溶胶钙水平（**Lee and Allen**， 1991）。而且，细胞内酸中毒只和收缩能力降低大约一半有关系（**Jacobus et al.**， 1982）。

另一个假说认为，无机磷酸（**Pi**），特别是从磷酸肌酸释放的无机磷酸，是重要的因子（**Kubler and Katz**，1977；**Lee and Allen**，1991）。但对其机制，现在仍不很清楚，可能涉及到肌动球蛋白横桥周期中，一个可逆的 **Pi-**敏感性步骤（**Kusuoka et al.**，1986）。

不论是哪一种机制（可能是上述各机制的联合作用），重要的问题是，在严重缺血发生后 10～120 秒钟之内，即可出现明显的收缩衰竭和代偿性代谢变化。当收缩衰竭甚为严重，但发生于局部的时候，则缺血的心肌在收缩时可以鼓起来（运动失调，**dyskinesia**）。

缺血时氧输送不佳引起的效应

对线粒体的氧供应不充分，可很快降低胞浆的能量供应。高能磷酸化合物的快速消耗，尤其是磷酸肌酸的快速消耗，刺激糖酵解和糖原分解作用，糖酵解的流通量比其最终产物（丙酮酸和 **$NADH_2$**）；受到更大的促进，可以进入缺氧的线粒体。在缺血的细胞中，钾也发生外流，这一部分是由于钾通道的激活和打开，在正常情况下，这是受 **ATP** 抑制的。对脂肪酸的氧化减少，此时可见类脂代谢产物的蓄积，具有有害的去污剂特征（**detergent properties**）。在轻度和严重缺血之间，有重要的代谢性和机械性区别（见表 17-2）。

表 17-2　轻度和严重缺血时机械和代谢的区别

	轻度缺血	严重缺血
原型	需求型缺血伴有代谢产物的洗出	供应型缺血不伴有代谢产物的洗出
动物模型[a]	低血流总体缺血，伴有附加的起搏作用（pacing）	冠状动脉结扎
人类情况	尽力（effort）或起搏引起的心绞痛	冠状动脉闭塞；AMI，气囊充气
舒张僵硬[b]	增加	减少
胞质溶胶钙	增加	增加
胞质溶胶钙增加的原因	？糖酵解的抑制，？$N^+/H^+/Ca^{2+}$ 交换	组织酸中毒加 $Na^+/H^+/Ca^{2+}$ 交换
抑制胞质溶胶钙增加的因素	无	组织酸中毒，组织中无机磷酸盐的增加
缺血区域的冠状动脉	动脉正常涨满，可对僵硬的心脏起作用	萎缩，涨满消失，花园水管效应逆转
PV 环	舒张末期点上移	舒张末期点可发生右向移动
LV 收缩功能[c]	轻度减退	显著减退
再灌流	舒张衰竭[d]	收缩和舒张衰竭

[a] Apstein and Grssman（1987）.

[b] Apstein et al.（1997）.

[c] De Brugne et al.（1993）.

[d] Serizawa et al.（1980）.

ATP 缺乏　所有的离子梯度，最终都取决于能否得到有效的 ATP。是否能够得到糖酵解 ATP，这对 ATP 依赖性钾通过的活性可发生特异性影响。同样地，提供糖酵解 ATP，对钠泵有调节作用，从而可影响细胞内钠和钙的水平。

氧的缺乏并不是ATP缺乏的惟一原因。另外的原因是需要消耗ATP的各种代谢周期，这些代谢周期对缺血的心脏并无明显的好处，但是却需要ATP。一个例子是：在缺血再灌流的心肌，有过量的钙进行过度的内部循环，进入和排出肌质网，在其进入肌质网的周期是需要ATP的。其他由缺血激发的并消耗ATP的代谢周期，包括甘油三酯(triglycoride)和糖原的裂解以及它们的再合成。这些过程，在缺血时都增加质子的产生（表17-3）。

表17-3　心肌发生缺氧-缺血时质子形成和酸中毒的来源

过程[a]	形成的机制	评注
线粒体氧化 $NADH_2$ 的抑制	线粒体代谢的抑制	厌氧糖酵解形成的 $NADH_2$，通过抑制丙酮酸转变为乳酸盐，再返回变为NAD；在缺血时，胞质溶胶中 $NADH_2$/NAD 比例的增加，必定还有其他因素引起
厌氧糖酵解	ATP裂解	厌氧糖酵解引起无质子产生；在ATP裂解时形成质子
组织 CO_2 增加	持续的残留呼吸，代谢产物洗出（washing）不佳	只见于缺血，不见于缺氧
甘油三酯-FFA周期	TG的持续裂解和再合成，产生质子时，ATP丢失	每一周期使用3ATP，每一周期产生6～7个质子
糖原转换	过度的再循环；使用ATP并产生质子	每一周期1个ATP，1个UTP和1个质子
线粒体的钙摄入	用钙对质子进行逆向传递	线粒体摄入钙，使用ATP，从而产生质子

[a]对产生质子的这些周期的相对作用进行评估问题，参考 Dennis et al.（1991）。

TG：甘油三酯；UTP：尿苷三磷酸。

厌氧糖酵解作用　缺血对糖酵解具有双相作用，这取决于其严重的程度（见图11-2）。首先，是刺激作用。以后，随着缺血严重性的增加，葡萄糖的输送减少，糖原变为缺乏，抑制性代谢产物蓄积，从而糖酵解速率减低。在轻度缺血时，糖酵解作用在不同水平上受到刺激，包括葡萄糖转运因子GLUT1和4转位于肌纤维膜上（Young et al.，1997)。同时关键酶果糖磷酸激酶增加，所以在能量状态开始衰退时，糖酵解速率却见增加（见图11-18)。这种厌氧糖酵解作用的主要好处是增加了糖酵解ATP的产生，但其产量远不足以代替收缩性心肌对能量的全部需要（见图11-19），然而，这很可能是非常有用的，因为它可以在战略上靠近肌纤维膜的部位，提供ATP，从而保持离子梯度。虽然，对于这个与膜有关的提供ATP的机制是否存在的问题仍有争议，但是这个概念是有用的，这可以解释，对缺血心肌提供葡萄糖时的某些有利效应（即：在脂肪酸灌注液中加入葡萄糖时，对酶丢失发生的抑制作用)。

缺血对脂肪酸的代谢　脂肪酸代谢发生两种主要变化。首先，缺血抑制脂肪酸的氧化作用（基本上通过血流和氧的缺乏）导致脂类代谢产物的蓄积，包括细胞内自由脂肪酸，酰基CoA，和酰基肉碱（acyl carnitine)。当组织中代谢产物增加时，它们可抑制膜的各种功能，例如线粒体移位酶（mitochondrial translocase)，钠泵和磷脂周期（phospholipid cycle)。第二，膜的磷脂被磷脂酶的作用所裂解，这是由于在缺血细胞中钙的蓄积所激活的。高浓度的裂解产物的蓄积，形成微胶粒（micelles)，具有高度膜活性。人们认为，这些事件可部分地解释缺血早期室性心率不齐（见第20章)。

缺血时的胞质溶胶钙　利用不同实验方法所得的一致数据，提供了坚实的证据，

说明在缺血时，胞质溶胶中钙增加（Leyssens et al.，1996）。实验证明，在冠状血流完全停止后，几秒钟之内可见左室压力急剧降低到0，同时胞质溶胶钙快速大量增加（Meissner and Morgan，1995）。

在长期缺血或模拟性缺血时，都可见一致性的胞质溶胶钙增长，这可发生于出现缺血性挛缩（ischemic coutracture）之前（Allen et al.，1988）或同时（Steeubergen et al.，1990），或恰发生于ATP最大缺乏之后（Leyssens et al.，1996）。钙水平增加引起的不良后果，包括对收缩蛋白的损伤，磷脂酶的激活、去极化作用的增加、缺血性挛缩和线粒体损伤（见图19-2和图19-3）。

胞质溶胶镁　ATP对镁的亲和力高于ADP对镁的亲和力，所以在ATP水解时，胞质溶胶镁增加（Lcyssens et al.，1996）。用镁敏感性染料镁绿（magnesium green）（MgG）处理肌细胞，可显示ATP缺乏和缺血的其他后果之间的关系，例如挛缩和ATP敏感性钾通道（K_{ATP}）的打开。

钠和钠-质子交换　大约在缺血性挛缩开始时，内部钠快速增加，其机制有二（图17-4）。首先，随着厌氧糖酵解对ATP的供应不足，膜ATP的供应对于钠泵太低，钠泵因之变慢，使内部钠增加并丢失钾。第二，随着酸中毒的发展，钠-质子交换作用排斥质子并获得钠。在这两种的任一情况下，钠的蓄积具有潜在的危险性，可导致渗透压的增加，这可引起膜的破裂，发生不可逆的变化。

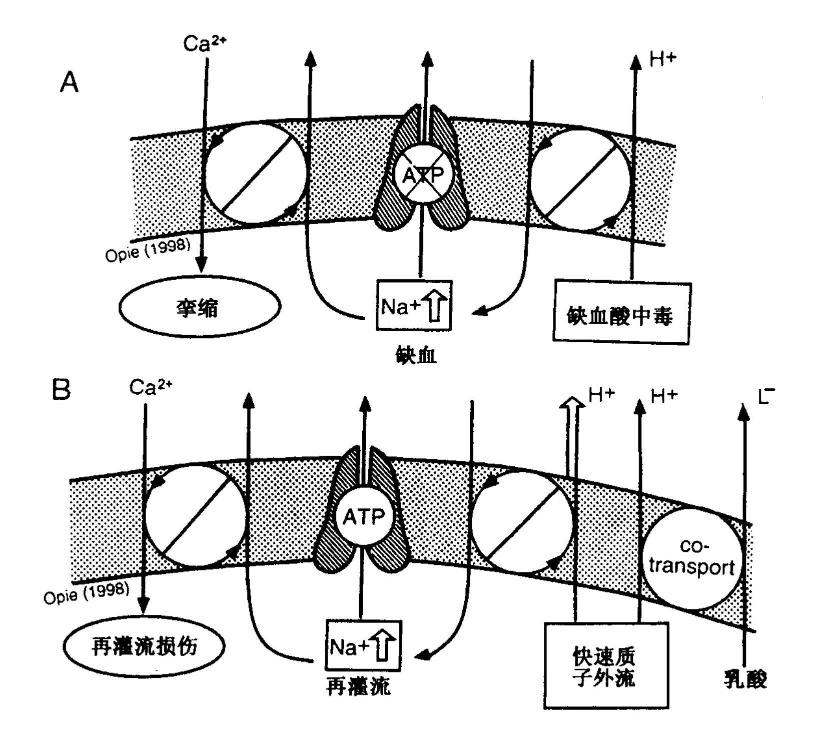


图17-4　缺血和再灌流时的离子。在缺血时（A），糖酵解ATP的缺少抑制钠泵，伴有内部钠的增加。质子-钠交换作用对钠的增加也起作用。钠-钙交换引起内部钙增加，增加了缺血性挛缩的危险。在再灌流时（B），通过和乳酸盐的共同转运作用，质子快速外流，和钠-质子交换的逆转，可间接引起的一过性钙增加，尽管钠泵活性所需能量的恢复。

缺血时代谢产物清洗不足的效应

在缺血开始以后，心肌 O_2 张力降低和 CO_2 张力增加之间这种逆转的密切关系（图 17-5），说明这里同时发生了氧输送不佳和代谢产物的清洗不佳。CO_2 在缺血区域蓄积，这一部分是由于继续残留的呼吸，形成了 CO_2，一部分是由于质子从碳酸氢盐（bicarbonate）释放 CO_2。当对离体心脏的灌流液中增加过高的 pCO_2 时，左心室压力快速降低，在灌流液中增加钙，可以使之发生逆转（Williamson et al.， 1976）。在长期的心肌缺血时，组织 pCO_2 并不总是持续保持为增高的状态。在晚期，可见心肌组织 pCO_2 和氢离子浓度的降低，这可能反映进行性不可逆的细胞损伤和线粒体功能的丢失（Khuri et al.， 1985），所以，残留的线粒体氧化代谢，对 CO_2 的产生也下降。

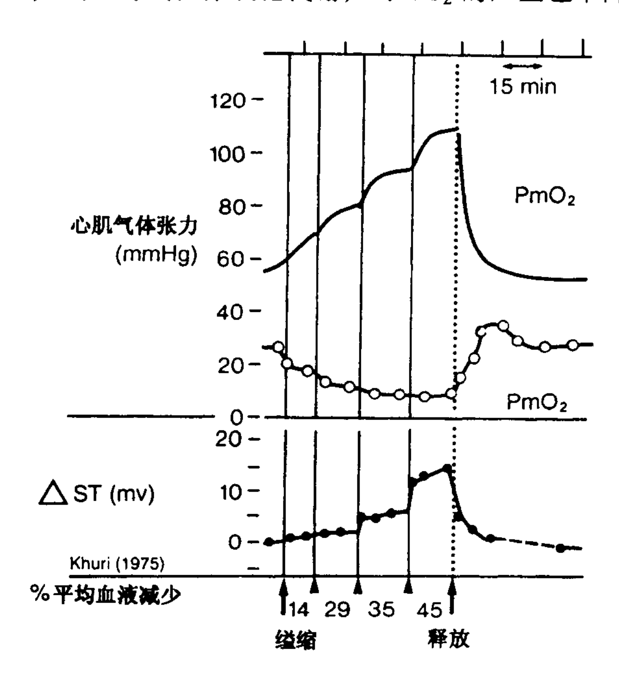


图 17-5 增加心肌缺血的效应。下图显示冠状动脉缢缩（constriction）的增加引起的平均冠状血流减少的程度。此外也显示 ST 段变化和心肌 CO_2 张力（$PmCO_2$）以及心肌氧张力（PmO_2）的影响。根据 Khuri（1985），经美国心脏学会允许。

酸中毒的有利和有害影响 CO_2 和质子的蓄积的联合作用，使缺血组织的 pH 值明显下降，从大约 7.0 降为 6.5（Cross et al.， 1995）或甚至更低。从理论上讲，随之而来的收缩能力的降低，引起对氧需求的降低，这是对缺血的自我保护作用。而且，酸中毒也可以抵消钙依赖性的缺血挛缩。关于酸中毒具有保护作用的直接证据是，在缺血时的低 pH 值可抑制 5'-核苷酸酶（5'-nucleotidase），它裂解腺苷单磷酸，所以在再灌流时，可有较高 ATP 再合成速率（Bak and Ingwall， 1994）。由于缺血的不均一性，在一些严重缺血的细胞中，pH 值可降低到足可以激活溶酶体的程度，发生不可逆性组织损伤。所以，对于缺血心肌的存活来讲，轻度酸中毒可能是有利的（Bing et al.， 1973），

而严重酸中毒则是有害的。

乳酸盐的蓄积　在严重缺血时，中性乳酸盐的增加，可有以下效应：在缺血区收缩活性降低（Tennant，1935）。促进线粒体损伤（Armiger et al.，1974），减少动作电位持续时间（Wissner，1974），和在甘油醛-3-磷酸脱氢酶水平上抑制糖酵解作用（Rovetto et al.，1975）。

这些反应是否真是中性乳酸盐的效应，或者随着形成大量的乳酸盐，也可以形成乳酸？Cairns et al.（1993）证明，20mmol/L 外部中性乳酸盐，仅使肌细胞的 pH 值降低 0.24 单位，这大概是因为，外部高乳酸盐抑制乳酸盐/质子的共同转送因子（cotranoporter），质子的外向输送受到抑制。通过 Na^+/H^+ 以及 Na^+/Ca^{2+} 交换，引起内部 pH 值的降低，可大大增加胞质溶胶钙，引起有害的后果。在猪的冠状动脉结扎以后，组织乳酸盐水平可增加到 30～50umol/g 新鲜重量（Muller et al.，1986）。所以外部高水平的中性乳酸盐的不良效应，在缺血性损伤的共同机制中，也就是发挥其作用（Cross et al.，1955）。

$NADH_2$ 和苹果酸-天冬氨酸穿梭作用　为了进行糖酵解作用，需要对持续产生的 $NADH_2$（$NADH+H^+$）进行处理。在正常供氧情况下，胞浆内的 $NADH_2$ 是由苹果酸-天冬氨酸周期去除的，这要依靠持续的线粒体呼吸作用，所以这个周期在缺血时变慢或停止（见本书前一版本的图 10-18 和图 10-19）。在缺氧或缺血时，$NADH_2$ 重新变回为 NAD，同时丙酮酸形成乳酸，所以可以防止预期会发生的 $NADH_2$ 的蓄积。而且随着组织中乳酸的增高超过丙酮酸的相对水平，因为平衡作用的相互关系，$NADH_2$/NAD 之比将被驱向朝 $NADH_2$ 方面。$NADH_2$ 在胞质溶胶中的蓄积，就意味着有更多的质子，所以细胞内酸中毒被加重。位于线粒体膜上的丙酮酸脱氢酶，受到 $NADH_2$ 的抑制，所以进入三羧酸循环受到抑制，形成更多的乳酸盐，$NADH_2$ 对 NAD 的比进一步加大。$NADH_2$ 也在线粒体中蓄积，发生有害作用：（1）在一些位点上发生脱氢酶的抑制作用，从而三羧酸循环任何残留的活性都降低，和（2）线粒体内钙增加，这是 Lehtinger et al.，（1978）提出的，这可能是因为线粒体内 H^+ 的增加，影响跨越线粒体膜的交换系统，引起内部钙的增加。

急性缺血的临床后果

在临床方面，心肌缺血至少表现为五个方面：（1）收缩衰竭变化，这可引起左心衰竭和气短，（2）胸痛，（3）典型的心电图（ECG）变化，（4）心律不齐，和（5）时间长的缺血发展到不可逆性梗死。心肌缺血是氧供应和氧需求之间失去平衡的产物。血流减少的严重程度和持续时间影响反应的型式（表 17-4）。

缺血区域中氧的平衡　一个有用的假说是，在心肌氧需求超过氧供应，引起心肌缺血时，就发生心绞痛（angina pectoralis）（即当运动增加心肌氧需求时）。某些治疗用的药物的效应，例如，肾上腺素能阻滞剂，propranolol，可用改变氧需求/氧供应比例来解释，因为 propranolol 可降低运动时见于正常运动时增加的心率。诱发劳力型心绞痛的某些因素，也都是在冠状血管疾病限制氧供应的状态下，增加氧需求方面的因素，在运动时，正是心率的增加和血压的升高，是诱发劳力型心绞痛的因素，而心率的增加

表 17-4　冠状血流限制的严重性及其对缺血的影响

血流的减少（%）	效应
15	中区（mid-zone）pCO_2 增加，pO_2 减少[a]
20	内膜 TQ-ST 改变[b] 跨壁 ATP 相对恒定，5 h 以后下降约 20%[c]
20～30	中区外部钾增加，pH 值下降，TQ-ST 变化[d]
30～40	心外膜下外部钾增加[d]
40～50	节段缩短受损伤[d]；可能是心肌冬眠（hibernation）的极限
60～70	心外膜激活延缓和 TQ-ST 变化[d]
80～85	心外膜动作电位持续时间缩短[d]
90	5 h 后跨膜 ATP 减少为 6%[c]

[a] Khuri et al.（1985）.

[b] Maekawa et al.（1980）.

[c] Neill et al.（1986）.

[d] Watanabe et al.（1987）.

（和收缩压的升高在一起）大概是情绪触发的心绞痛的主要原因。儿茶酚胺诱发的氧消耗，在增加氧需求方面的作用，并未得到证实，也未进行研究。在这方面，只有一个特殊的实验例子，即对冠状动脉病的病人，进行低剂量的儿茶酚胺灌流，可诱发氧摄入量增加，而且和血液动力学的改变无关（Simonsen and Kjekshus，1978）。

对于心绞痛发生的总的代谢变化，已有充分了解。在起搏（pacing）引起的心绞痛时，乳酸盐的产生显示，心绞痛伴有厌氧糖酵解。没有理由相信，人类心肌缺血时表现的基本代谢型式，在许多方面都和动物的有所不同。无机磷酸盐和钾的释放，在人类和动物的缺血细胞中，都证明有高能磷酸化合物的裂解和钾的丢失。

缺血时的供应和需求　缺血可以引起心肌收缩衰竭，这是通过一系列事件来完成的。这些事件最终是由于血液供应减少导致严重缺血而引起的。随着冠状动脉狭窄的严重程度的增加，心肌 O_2 张力也降低（图 7-5）。这种状态，被 Apstein and Grossman（1987）命名为“供应性缺血”（“supply ischemia”）。与此相反，对氧的需求增加时，可造成需求性缺血（demand ischemia），例如，在心绞痛时，起搏（pacing）诱发的心率增加，这时发生的心肌收缩的变化是很不相同的。其效应是不充分的组织氧供应和代谢产物的未能清除引起的。主要区别在于收缩缺陷的性质，这在需求性缺血时，是舒张期张力的增加，而不是收缩衰竭（De Bruyne et al.，1993）。在需求性缺血，例如见于起搏诱导的心绞痛（pacing-induced angina），基本的缺陷可能是 ATP 和其他高能磷酸化合物供应的减少，从理论上讲，这可以导致对抗细胞膜上钙浓度梯度而运动的钙减少，所以增加的胞质溶胶钙，提高了舒张期张力（Bricknell and Opie，1978）。另一方面，供应性缺血的关键事件，是代谢产物的蓄积，例如 Pi 和质子，这可导致收缩衰竭，尽管细胞内钙增加，肌纤维仍然变为松弛。在需求性缺血，持续存在的冠状循环可对质子和无机磷酸盐进行清洗，故上述情况是不会发生的。然而，上面所说的供应性缺血和需求性缺血之间的区别，可能不会像描述的这么清楚，因为还有其他因素，例如缺血的持续时间和严重程度，它们也是重要的（Applegate et al.，1990）。

在劳力引起的心绞痛（angina of effort），可发生需求性缺血和过量的胞质溶胶钙。当发生这种心绞痛时，变硬的心肌要恢复正常，所以心绞痛的恢复要推迟。有些见证支

持上述的情节，因为尽力引起的心绞痛的主要表现为舒张期心力衰竭。有趣的是，心绞痛的恢复可需要 30 min 或更长的时间，这可能代表震昏现象（stunning）。

收缩衰竭和舒张衰竭　供应性缺血和收缩衰竭有关系，例如，在心肌梗死发展的早期阶段，伴有前向性衰竭（forward failure）的征兆（心输出量降低）。然而，另外还有后向性衰竭（backward failure），发生肺充血和气短，这是由于舒张功能不全引起的。在严重的缺血时，舒张功能可出现多种异常，包括舒张速率降低；舒张压-容积曲线的上移以及除去预料要发生收缩衰竭以外，不见任何收缩晚期充盈的代偿性增加（Miyazaki et al., 1990）。需求性缺血主要引起舒张功能失调，由于血液从肺通过到心脏左侧受阻，而发生肺充血。此外，压力-容积关系的变化，意味着收缩功能也将会发生损伤（对某一给定的舒张容积，产生的压力变小）。

心绞痛胸痛和静寂型缺血　胸痛是心绞痛的典型表现，但对其起源仍不清楚。若干年前，传奇式的英国心脏学家 Lewis 提出理论，认为形成了疼痛物质 P。必须把 Lewis 的疼痛性物质 P 和现代关于 P 物质（肽能性，peptidergic）区分开来，后者是一个引起氧化氮释放的强力的血管扩张因子。引起疼痛的代谢产物必定是在缺血时形成的，当缺血停止时，它也必定消失，而且在发展为急性心肌梗死的病人，必须存在几个小时。现在的意见认为，疼痛是由于 ATP 裂解形成腺苷所引起的（见图 17-10），用腺苷灌注可引起缺血样的胸痛和前臂缺血性疼痛（Crea et al., 1990）。此外，腺苷还有保护作用，例如冠状血管扩张和负性收缩能效应（见图 11-17）。

缺血并不一定伴有疼痛。无痛或静寂型缺血（silent ischennia）可显示典型的 ECG 缺血性变化，这种病人有冠状血管病，但此时无任何胸痛。可能的解释是：(1) 缺血较为轻度，所以不刺激疼痛受体，或 (2) 这种病人比一般人对疼痛较不敏感（可能像是糖尿病人那样，感觉神经有缺陷）。

缺血的心电图特征

钾丢失和去极化　对于缺血早期 ECG 特点的解释，钾的变化是很重要的。在犬的模型中，冠状动脉接扎后几秒钟内，钾就释放到局部的静脉中，同时还有 CO_2，乳酸盐和无机磷酸盐的增加，以及 pH 值的降低。由于缺血，所以钾并不被洗掉，而是蓄积在缺血细胞之外。这样，跨越肌纤维膜的钾离子剃度进行性的降低，膜发生去极化。钾的同时丢失和无机磷酸盐有关系，这是 ATP 依赖性钾通过所起的作用。人们认为，胞质溶胶中 ATP 的缺乏，可导致钾通道打开，在正常情况下，这是被细胞内 ATP 水平所抑制的（图 17-6）。ATP 的裂解产物，例如 ADP 和腺苷，也有助于通道的打开。在离体的心肌，利用可以控制肌纤维膜上一个小模片的电压的技术（模片夹钳技术，patch-clamp technique）可以显示在防止 ATP 敏感性钾通道的打开发面，持续的糖酵解，要比氧化磷酸化更为有效（Weiss and Lamp, 1987）。其他机制也可引起钾从缺血细胞丢失（Wilde and Aksnes, 1995）。这方面的意见有：①离子共同丢失，即带正电荷的钾粒子和带负电荷的乳酸盐及磷酸离子一起离开肌细胞（图 17-7）；和②对钠-钾泵的抑制作用，当局部 ATP 降低时，足以抑制此泵（图 17-4）。

动作电位和 ST 段的变化　若在冠状动脉接扎以后，立即把探测电极放在缺血心

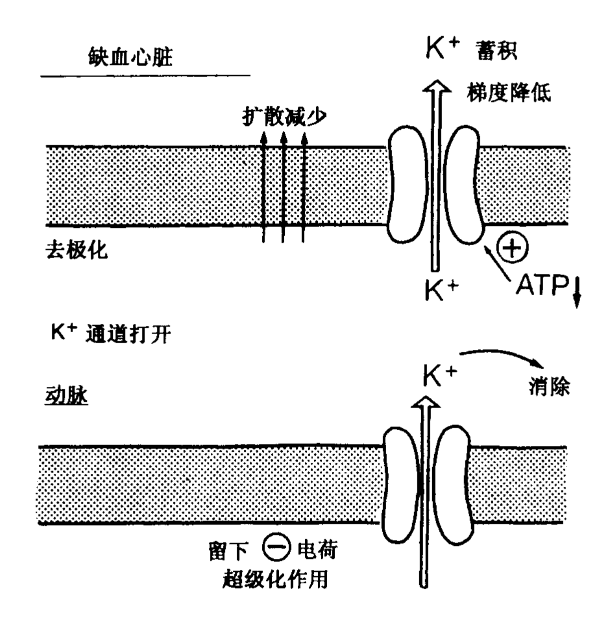


图 17-6 ATP 敏感性钾通道在缺血中的作用。注意：和血管扩张作用的主要区别，这取决于超极化作用，这是钾被循环血液从细胞外部位消除时发生的。在缺血时，血流不良引起细胞外钾离子蓄积，这可引起去极化作用。

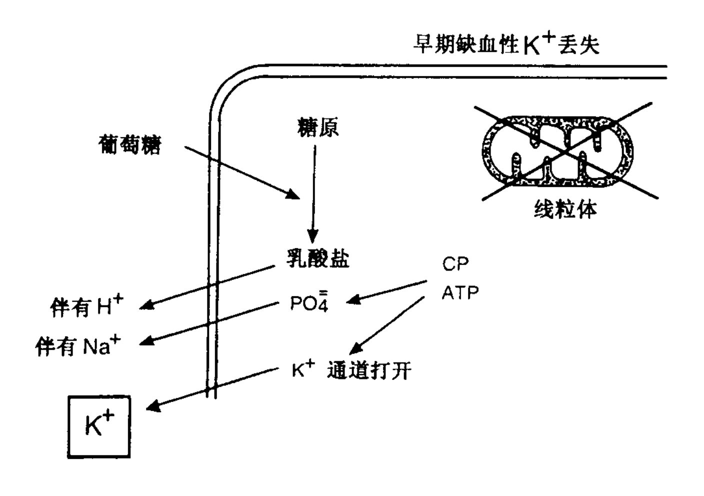


图 17-7 缺血性钾丢失。有些意见解释早期钾丢失的机制，这恰发生于心肌缺血的开始。这些意见包括：(1) 与膜有关的 ATP 丢失，伴有 ATP依赖性钾通道的打开，和(2)离子共同丢失：K^+ 和带负电荷的无机磷酸盐以及乳酸盐离子一起丢失。钠泵的抑制在这以后发生。

肌的心外膜表面，可见动作电位发生典型的变化，大部分是由于钾从缺血细胞丢失引起的（图 17-8)。用高钾溶液施用于心外膜表面，或者进行冠状血管灌流，这样引起的变化和急性缺血是很相似。只丢失 1％的细胞钾，提高细胞内钾从 4.0～9.4mmol/L。可明显减低静息电位和动作电位的持续时间（Holland and Brooks，1977)。若是通过 K_{ATP}通

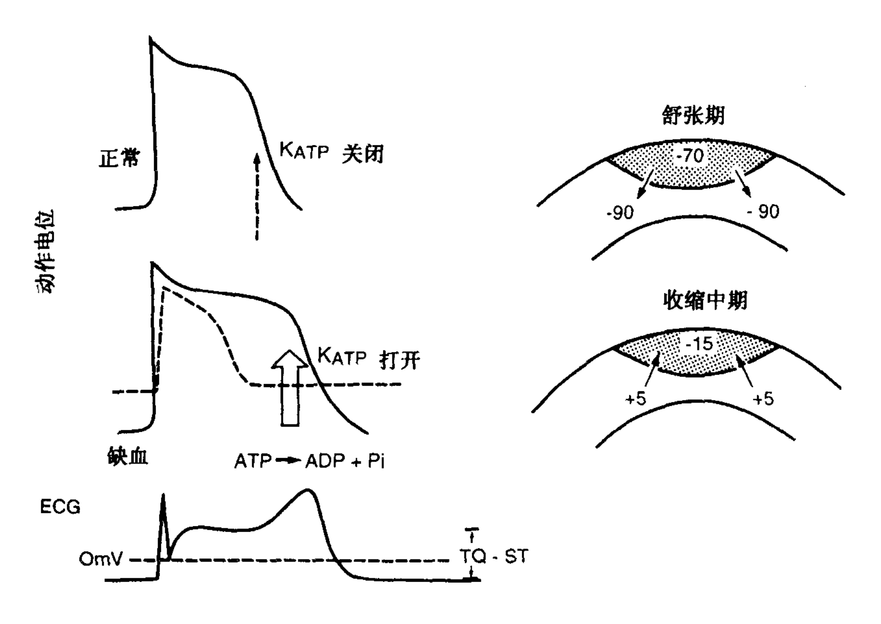


图 17-8 动作电位型式和心外膜 ECG 缺血的变化。在正常动作电位（上左），ATP-敏感性钾通道是关闭的。在缺血时，静息膜电位的负性减少，伴有慢速率的去极化和早期返回到更高的静息水平。所以，动作电位的持续时间和平台缩短。在舒张期（上右），缺血性去极化，在缺血区域（画点的）引起较小的负值。从而，电流从缺血区流向非缺血区，引起 TQ 段的抑制。然而，在舒张中期，动作电位持续时间的变化意味着缺血区比非缺血区更为负性（比较中左图中实线和点线）。所以，在收缩时，电流从非缺血区流向缺血组织。这反映为 ST 段升高。从而，如左下图所示，心外膜ECG明显的ST段升高，有两个成分，即真正的TQ抑制（这是主要的）和真正的 ST 上升。

道，可使钾的丢失达到引起异常反应的程度，则利用这个通道的阻滞因子 glibenclaim-imide，可大大减少 ECG 上 ST 段的急性缺血性变化。但在现实中，只有上升的 ST 段的终末部分发生这种抑制（图 17-9），所以，除 K_{ATP}通道的打开以外，必定还有其他因子在起作用（Wilde and Aksnes，1995）。

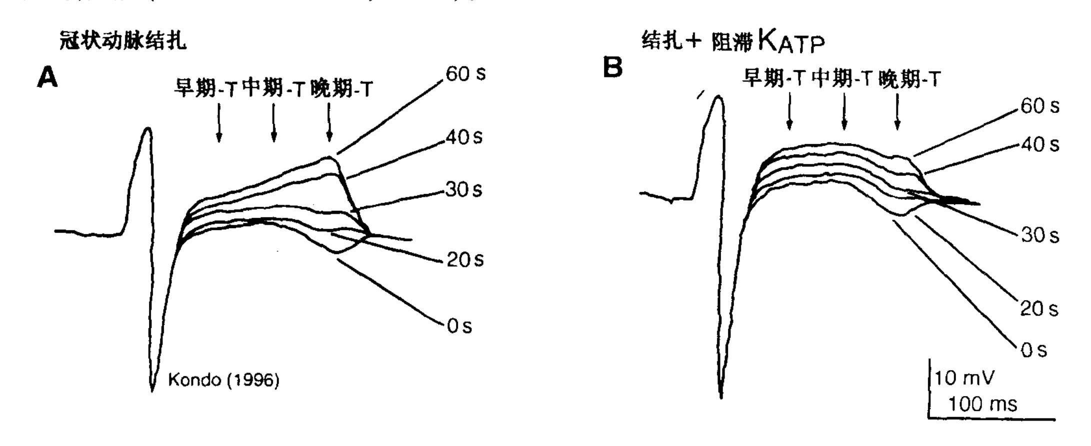


图 17-9 ECG 的缺血性 T 波。注意：ATP 敏感性钾通道 K_{ATP}，利用阻滞因子 glibenclamide 测定时，大部分集中于 ST 段的终末部分。经 Kondo et al.（1996）允许。

损伤的电流 在缺血时，舒张期去极化引起负性跨膜电势降低，并变为比周围正常组织更为正性时，可产生损伤电流（current of injury）（图 17-8）。所以，在舒张期，电流从缺血组织向正常组织流动。这个变化的开始，伴有冠状血流中度减少约 20%，（表 17-3）若把电极直接放在缺血区域（心外膜电极），电流从缺血部位流出，将形成舒张期（ST）抑制。总的效应是 ST 段相对于曲线其他部位的提高（ST 段的升高）。缺血也可减低动作电位的频度和动作电位的持续时间（可能是通过 K^+ 通道活性的增强），所以，和正常心肌比较起来，缺血区域在收缩期负性较小。因此，在收缩期，电流从正常心肌流向缺血区域，形成真正的 ST 段升高，重加在已经明显的升高之上（是由舒张期 K^+ 诱导的电流引起的）。对病人的等电线（isoelectric line）进行确切的测量显示，大约 70% 的 ST 段变化可用舒张期电流进行解释，一小部分可用收缩期电流解释（Cohen et al.，1983）。

心外膜和心内膜心电图 缺血性去极化作用，在体表 ECG 上，是表现为 ST 段升高，或表现为 ST 段抑制，这主要取决于缺血区域是位于心外膜，还是位于心内膜。明显的 ST 段升高见于某些临床情况，例如心外膜缺血或跨壁缺血（transmural ischemia），这可以是 Prinzmetal 变异型心绞痛（Prinzmetal's variant angina）引起的，伴有严重的痉挛或早期心肌梗死。与之相反，在劳力型心绞痛，发生缺血的主要是内膜下区域，电流的方向是从电极流走，这在体表心电图上引起明显的 ST 段抑制。

ST 段变化及缺血的严重性 扼要简述：ST 段偏离大部分反映，但并不全部反映急性缺血损伤引起的细胞外钾离子的蓄积。所以，毫不奇怪的是，人们力图找出早期心肌梗死时，心前 ST 段偏离和细胞外钾蓄积幅度，以及和心肌缺血严重程度之间的关系。然而，复杂的几何学因素对用电极记录的电流可发生影响（Holland and Books 立体角学说，the solid angle theorem，1977）。在最好的情况下，对早期 ST 段偏离进行测量，只能是提供对缺血严重程度的大略估计。而且，在劳力实验（effort testing）时，若能发现缺血性 ST 段抑制，则这是一个可靠的表征。一般讲来，ST 段的水平抑制（horizontal depression），对于阳性劳力试验，至少要达 1 分钟（图 17-10）。出现 2 分钟的抑制时，这里可能有一些假阳性结果，有时除 ST 段抑制以外，还显示其他指征（胸痛、血压降低而不是正常时的血压上升、心率不正、气短和疲劳）。

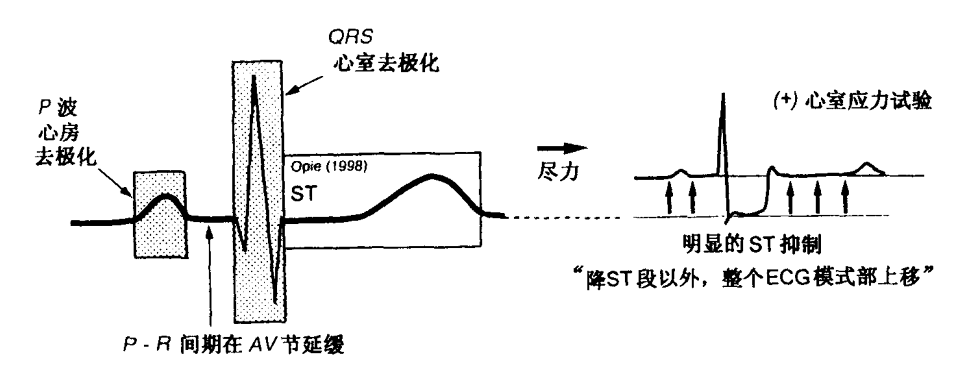


图 17-10 劳力型心绞痛的心电图。ST 段水平降低（horizontal decrease）达 1mm 或更大，表示应力试验（stress test）阳性。引文是一位低年级医学生的评论。

T 波倒置和缺血　特别容易引起混乱的是，以 ST 段偏离（如上述）为特点的急性代谢性缺血和某些临床心电图家提出的缺血之间的区别，他们把慢性倒置 T 波也作为缺血图像的一部分。急性的 T 波倒置，是被认为是反映心肌去极化速率的变化，也反映因缺血而缩短了的动作电位持续时间的各种变化，这可能是由于细胞膜上 ATP 产生的不足而引起的。这种缺血性 T 波变化，通常伴随 ST 段的变化。然而，长期单独倒置，通常并不表示代谢性缺血。这大概是局灶性缺血进展到了纤维化，所以心外膜复极化和心内膜不同。

缺血的恢复

在实验发面，不伴有挛缩的缺血，恢复很快。例如，若是缺血的心肌有外部葡萄糖的供应，则低血流的缺血可支持几个小时。然而，临床学家们常会发现运动引起的心绞痛恢复的延缓，缺血区域收缩期心壁动作要经过 60 分钟才能恢复（图 17-11）（Ambrosio et al.，1996），尽管在 4～14 分钟内冠状血液已经恢复（Camici et al.，1986）。从而，这种机械性恢复的延缓是一种形式的震昏现象（stunning），与此有关的一个代谢变化是胞质溶胶中钙水平的增加（见第 19 章）。如果是这样，则追溯恢复期间发生的代谢变化是很重要的。

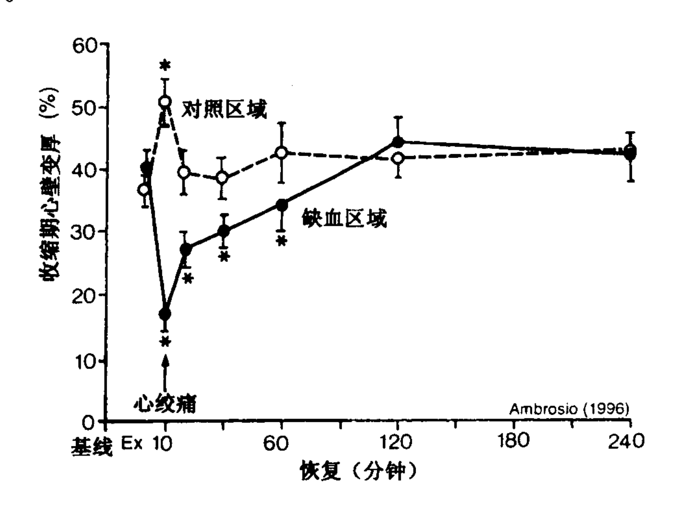


图 17-11　心绞痛后收缩期心壁动作恢复的延缓。注意：心绞痛停止后，和对照组相比，以前缺血的区域要经过 60 分钟或更长的时间才能恢复。进一步情况，参阅 Ambrosoetal.（1996）。经美国心脏学会允许，复制。

离子的正常化　在有可能发生逆转的缺血末期，可见细胞内质子以及钠和钙的蓄积（图 17-4）。利用钠-质子交换作用的抑制药物进行的许多研究证明，在此种抑制性药物存在时，从缺血的恢复更快，说明，对这个交换器施加影响，有助于使 pH 值正常化。这样引起的再灌流早期质子负电荷的减少，可促进恢复（Liu et al.，1996）。质子通过乳酸盐-质子协同转运因子（lactate-proton cotransporter）的作用，和乳酸盐一起被排出细胞之外（Vaudenberg et al.，1993）。

缺血恢复时的能量代谢　在缺血恢复时，可发生一些尚未确定的复杂的变化。目前的假说认为，糖酵解作用是有害的，因为在缺血恢复期，糖酵解作用和葡萄糖氧化作用的解偶联是有害的（Lopaschuk and Stanley，1997）。在缺血后的恢复期，糖酵解的增加伴有葡萄糖氧化的抑制（Lopaschuk and Stanley，1997），这后者可能是由于脂肪酸代谢的相对增加引起的。总体上讲，线粒体代谢速率被抑制（Heyndrickx et al.，1993），而脂肪酸似比葡萄糖对于这个残留代谢（residual metabolism）更有竞争力。促进葡萄糖氧化的措施包括：利用丙酮酸更新的三羧酸循环（见第 11 章）；利用二氯乙酸（dichloroacetate）促进丙酮酸氧化（Liu et al.，1996）和使脂肪酸氧化降低的各种步骤，当从糖酵解产生了充足量的丙酮酸时，糖酵解就变为有利的，而不是有害的反应，这大概是由于对肌质网钙摄入泵提供能量，从而减少内部钙的结果（Jeremy et al.，1992）。在人类，运动诱发的心绞痛，于恢复期可见代谢的变化，用^{18}F-氟化脱氧葡萄糖（^{18}F-fluorodeoxyglucose）进行追踪，可见葡萄糖摄取加速（Camici et al.，1986），这些葡萄糖的去路可能是形成糖原，或糖酵解，或二者都用。在病人可以试用的所有可能的措施中，抑制钠-质子交换可能是最为可行的办法。

缺血的治疗

经典的抗心绞痛药物　β-肾上腺素能阻滞剂和钙拮抗剂，通过改变供应-需求公式，都有良好的效果。β-肾上腺素能阻滞剂的作用是降低心率和心肌的收缩状态，而钙拮抗剂则至少一部分作用是缓解运动诱发的冠状血管收缩（Frielingesdorf et al.，1996）。这两种类型的药物，都可通过降低血压，减低后负荷。

氧化氮　硝酸盐类被认为，一部分具有冠状动脉扩张因子的作用，另一部分具有静脉扩张因子的作用，从而可以减少对心脏的静脉回流，并缓解心内壁应力和它伴有的氧需求的增高。由于硝酸盐类是氧化氮的供应者，所以很有趣地可以看到，进一步作用的可能机制有如下述：有些研究已经证明，氧化氮可抑制线粒体代谢，这可使氧需求降低。简接产生氧化氮的药物，例如血管紧张肽转换酶抑制因子（angiotensin-converting enzyme inhibitors，ACE inhibitors），可降低缓激肽（bradykinin）之裂解，并刺激内皮产生氧化氮，从而也可以减低心肌氧需求（Laursen and Harrison，1997）。然而，对于硝酸盐类讲来，通过这种对线粒体的作用而降低的氧摄入，可由于动脉扩张引起的反射性心动过速增加的氧需求所抵消。这种心动过速，可联合使用硝酸盐类与β-肾上腺素能阻滞剂，进行控制。

心脏大小　增大的心脏，意味着根据 Laplace 定律，室壁应力增加，所以氧需求也增加。从而，对心力衰竭进行治疗很是重要，因为，一般讲来，可以减少心脏的大小。除常规的抗心绞痛治疗外，在此情况下，利尿剂和 ACE 抑制因子都是需要的。

代谢机制　虽然缺血基本上都是一个代谢的问题，但到目前为止，对于尽力型心绞痛尚无真正成功的代谢疗法，除非考虑β-肾上腺素能阻滞剂的代谢效应（见图 11-20）。一个可能的例是，有代谢活性的抗心绞痛药物 trimetazidine，它不具有血流动力学的作用，但可通过缓解细胞内酸中毒或限制钠-质子交换而发挥作用。

血管再建（revascularization）　从长远看来，缺血常常由于采用冠状动脉搭桥术

(corocnary artery bypass grafting) 或气囊血管成形术 (balloon angioplasty) 而大大改善。但不幸的是，后一种手术后，常可发生再狭窄 (restenosis) (图 17-12)。

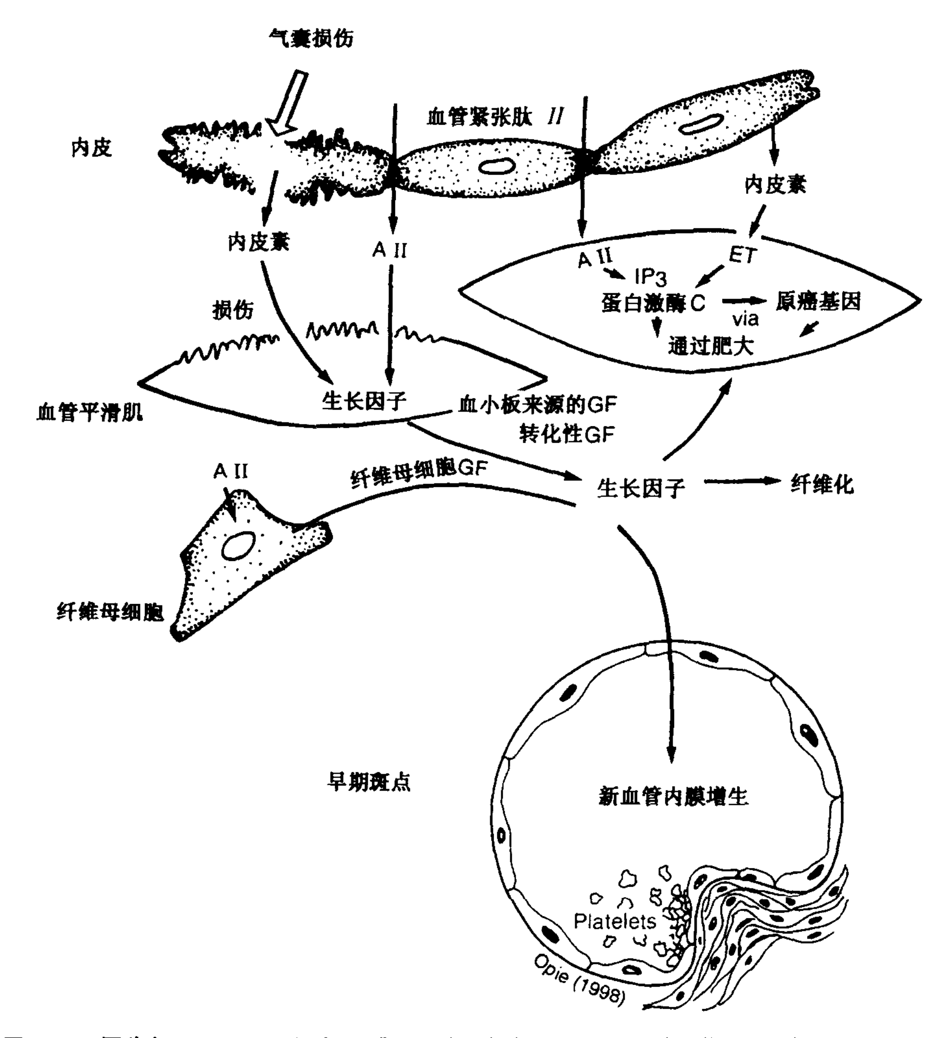


图 17-12 再狭窄 (restenosis) 的分子机制。注意：气囊诱导的内皮损伤，伴有内皮素 (ET) 和血管紧张肽 II 释放，和生长因子 (GF) 的刺激。关于 IP_3 可参考图 9～4。

总 结

1. 对缺血的急性适应　两个主要的作用是：①通过减少心肌收缩，抑制氧需求；和②增加压氧糖酵解作用，以部分代偿氧化代谢的降低。
2. 心肌缺血的代谢性后果　这可以区分为，由于不充分氧供应引起的，和由于代谢产物清洗不充分引起的。这二者的共同之点是，它们都可引起胞质溶胶钙增加。
3. 氧供应和需求公式　当血流供应不充分 (供应障碍) 或需求太大时，都可以出现心肌缺血。
4. 需求型缺血 (demand ischemia)　在供应固定时，氧需求的增加 (如发生于劳力

诱发的心绞痛），心肌变得较硬（顺应性降低）。对此提出的解释是，代谢产物的持续洗出（washout），例如无机磷酸盐和质子的洗出，可造成一种情况，此时胞质溶胶钙的增加，导致舒张的衰竭。

5. *供应型缺血*（supply ischemia）　与之相反，在供应型缺血，当有无机磷酸盐和质子蓄积时，胞质溶胶钙增加对收缩的影响可被压制，收缩受到抑制，心肌发生弛缓。这种类型缺血的动物模型是冠状动脉结扎。
6. *轻度和严重缺血*　在某种程度上，在轻度缺血（如需求型缺血）和严重缺血（如供应型缺血）之间。存在同样的区别。轻度缺血可刺激糖酵解，在严重缺血可抑制糖酵解，随着葡萄糖输送的减少，糖原变得缺少，和糖酵解产物的蓄积。另外一方面，脂肪酸代谢被所有各种程度的缺血所抑制。当脂肪酸代谢产物蓄积时，人们认为，这对缺血细胞具有有害的去污剂效应（adverse detergent effects）。
7. *缺血组织的存活*　这取决于缺血的严重程度和持续时间，也取决于心肌氧需求。
8. *缺血对心脏动作电位的影响*　引起缺血变化的主要因素是钾从缺血区域的丢失，在细胞间空隙发生钾离子蓄积。对于这种丢失的机制尚未完全清楚，但已知 ATP 敏感性钾通道 K_{ATP}的打开，起一定作用。其结果是，缺血性去极化和动作电位期限的缩短。
9. *劳力型 ECG 试验*（effort ECG test）　动作电位的这些变化，反映在体表心电图上，为 ST 段抑制。在运动时，发生 1mm 或更大的充分的水平抑制（horizontal depression）表示劳力型 ECG 试验阳性。
10. *治疗方案*　已经建立的步骤是，通过减低心率和收缩能力（β-腺素能阻滞剂），保持心肌氧供应，或诱发冠状血管扩张，而不是运动时的冠状血管收缩（钙拮抗剂和硝酸盐类）。血管紧张肽转换酶抑制因子可具有间接效应。它们抑制缓激肽的裂解，这又可以刺激氧化氮的形成，后者作用于线粒体，降低心肌氧需求。

复习题（大学生用）

1. 缺血时，厌氧糖酵解被加速。这是有益的还是有害的？其原因为何？
2. 在（a）正常充氧作用下，和（b）缺血时，糖酵解作用产生 $NADH_2$（即 $NADH + H^+$）的命运是什么？这些变化的重要性何在？
3. 缺血时，脂肪酸代谢途径有何变化？在缺血损伤的严重程度方面，有何意义？
4. 描述缺血时，肌纤维膜是如何形成微胶粒的？
5. 在缺血时，发生细胞内酸中毒。质子是从那里来的？

复习题（进修生用）

1. 发生严重缺血之后，很快即出现心肌收缩衰竭，其中涉及的代谢过程是什么？
2. 列举轻度缺血和严重缺血之间，代谢和机械性变化的区别，并提出解释这些区别的机制？
3. 由于起搏（pacing）引起的心绞痛发病时，钾离子急性丢失进入细胞外间隙。这是如何发生的？其后果如何？
4. 描述缺血时，心脏动作电位。这些变化和阳性尽力应力试验（positive effort test）时，体表心电图的变化有何关系？
5. 描述心肌氧供应和氧需求失衡引起心绞痛的假说。可以采用何种治疗步骤，以纠正这种失衡？

参考文献

1. Allen DG, Lee JA, Smith GL. The effects of simulated ischaemia on intracellular calcium and tension in isolated ferret ventricular muscle. *J Physiol* 1988;401:81P.
2. Ambrosio G, Betocchi S, Pace L, et al. Prolonged impairment of regional contractile function after resolution of exercise-induced angina. Evidence of myocardial stunning in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:2455–2464.
3. Applegate RJ, Walsh RA, O'Rourke RA. Comparative effects of pacing-induced and flow-limited ischemia on left ventricular function. *Circulation* 1990;81:1380–1392.
4. Apstein CS, Grossmann W. Opposite initial effects of supply and demand ischemia on left ventricular diastolic compliance: the ischemia-diastolic paradox. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:119–128.
5. Apstein CS, Varma N, Eberli FR. Ischemic diastolic dysfunction and postischemic diastolic stunning. In: Yellon DM, Rahimtoola SH, Opie LH (eds). *New Ischemic Syndromes. Beyond Angina and Infarction*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;106–135.
6. Armiger LC, Gavin JB, Herdson PB. Mitochondrial changes in dog myocardium induced by neutral lactate in vitro. *Lab Invest* 1974;31:29 33.
7. Bak MI, Ingwall JS. Acidosis during ischemia promotes adenosine triphosphate resynthesis in postischemic rat heart. *J Clin Invest* 1994;93:40–49.
8. Bing OHL, Brooks WW, Messer JV. Heart muscle viability following hypoxia: protective effect of acidosis. *Science* 1973;180:1297–1298.
9. Bricknell OL, Opie LH. Effects of substrates on tissue metabolic changes in the isolated rat heart during underperfusion and on release of lactate dehydrogenase and arrhythmias during reperfusion. *Circ Res* 1978;43:102–115.
10. Burns A. In: *Observations on Some of the Most Frequent and Important Diseases of the Heart; on Aneurysm of the Thoracic Aorta; on Preternatural Pulsation in the Epigastric Region; and on the Unusual Origin and Distribution of Some of the Large Arteries of the Human Body*. Edinburgh, Scotland: Bryce, 1809.
11. Cairns SP, Westerblad H, Allen DG. Changes in myoplasmic pH and calcium concentration during exposure to lactate in isolated rat ventricular myocytes. *J Physiol* 1993;464:561–574.
12. Camici P, Araujo LI, Spinks T, et al. Increased uptake of ^{18}F-fluorodeoxyglucose in postischemic myocardium of patients with exercise-induced angina. *Circulation* 1986;74:81–88.
13. Cobbe SM, Poole-Wilson PA. The time of onset and severity of acidosis in myocardial ischaemia. *J Mol Cell Cardiol* 1980;12:745–760.
14. Cohen D, Savard P, Rifkin RD, et al. Magnetic measurement of S-T and T-Q segment shifts in humans. Exercise-induced ST-segment depression. *Circ Res* 1983;53:274–279.
15. Crea F, Pupita G, Galassi AR, et al. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990;81:164–172.
16. Cross HR, Clarke K, Opie LH, Radda GK. Is lactate-induced myocardial ischaemic injury mediated by decreased pH or increased intracellular lactate? *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1369–1381.
17. Cross HR, Opie LH, Radda GK, Clarke K. Is a high glycogen content beneficial or detrimental to the ischemic rat heart? *Circ Res* 1996;78:482–491.
18. De Bruyne B, Bronzwaer JGF, Heyndrickx GR, Paulus WJ. Comparative effects of ischemia and hypoxemia on left ventricular systolic and diastolic function in humans. *Circulation* 1993;88:461–471.
19. Dennis SC, Gevers W, Opie LH. Protons in ischemia: where do they come from and where do they go to? *J Mol Cell Cardiol* 1991;23:1077–1086.
20. Erichsen JE. On the influence of the coronary circulation on the action of the heart. *London Med Gazette NS* 1842;2:561–564.
21. Frielingsdorf J, Seiler C, Kaufmann P, et al. Normalisation of abnormal coronary vasomotion by calcium antagonists in patients with hypertension. *Circulation* 1996;93:1380–1387.
22. Hearse DJ. Oxygen deprivation and early myocardial contractile failure: a reassessment of the possible role of adenosine triphospate. *Am J Cardiol* 1979;44:1115–1121.
23. Hearse DJ. Myocardial ischaemia: can we agree on a definition for the 21st century? *Cardiovasc Res* 1994;28:1737–1744.
24. Heyndrickx GR, Wijns W, Vogelaers D, et al. Recovery of regional contractile function and oxidative metabolism in stunned myocardium induced by 1-hour circumflex coronary artery stenosis in chronically instrumented dogs. *Circ Res* 1993;72:901–913.

25. Hochachka PW, Buck LT, Doll CJ, Land SC. Unifying theory of hypoxia tolerance: molecular/metabolic defense and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93: 9493–9498.
26. Holland RP, Brooks H. TQ-ST segment mapping: critical review and analysis of current concepts. *Am J Cardiol* 1977;40:110–129.
27. Jacobus WE, Pores IH, Lucas SK, et al. Intracellular acidosis and contractility in the normal and ischemic heart as examined by ^{31}P NMR. *J Mol Cell Cardiol* 1982;14(suppl 3):13–20.
28. Jeremy RW, Koretsune Y, Marban E, Becker LC. Relation between glycolysis and calcium homeostasis in postischemic myocardium. *Circ Res* 1992;70:1180–1190.
29. Katz AM, Hecht HH. The early "pump" failure of the ischemic heart. *Am J Med* 1969;47:497–502.
30. Khuri SF, Kloner RA, Karaffa SA, et al. The significance of the late fall in myocardial Pco2 and its relationship to myocardial pH after regional coronary occlusion in the dog. *Circ Res* 1985;56: 537–547.
31. Kloner RA, Allen J, Cox TA, et al. Stunned left ventricular myocardium after exercise treadmill testing in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;68:329–334.
32. Knöll R, Arras M, Zimmermann R, et al. Changes in gene expression following short coronary occlusions studied in porcine hearts with run-on assays. *Cardiovasc Res* 1994;28:1062–1069.
33. Kondo T, Kubota I, Tachibana H, et al. Glibenclamide attenuates peaked T-wave in early phase of myocardial ischemia. *Cardiovasc Res* 1996;31:683–687.
34. Kubler W, Katz AM. Mechanism of early "pump" failure of the ischemic heart: possible role of adenosine triphosphate depletion and inorganic phosphate accumulation. *Am J Cardiol* 1977;40: 467–471.
35. Kusuoka H, Weisfeldt ML, Zweier JL, et al. Mechanism of early contractile failure during hypoxia in intact ferret heart: evidence for modulation of maximal Ca-activated force by inorganic phosphate. *Circ Res* 1986;59:270–282.
36. Laursen JB, Harrison DG. Modulation of myocardial oxygen consumption through ACE inhibitors. NO effect? *Circulation* 1997;95:14–16.
37. Lee JA, Allen DG. Mechanisms of acute ischemic contractile failure of the heart. Role of intracellular calcium. *J Clin Invest* 1991;88:361–367.
38. Lehninger AL, Reynafarie B, Vercesi A, Tew WP. Transport and accumulation of calcium in mitochondria. *Ann NY Acad Sci* 1978;307:160–176.
39. Leyssens A, Nowicky AV, Patterson L, et al. The relationship between mitochondrial state, ATP hydrolysis, $[Mg^{2+}]_i$ and $[Ca^{2+}]_i$ studied in isolated rat cardiomyocytes. *J Physiol* 1996;496:111–128.
40. Liu B, Clanachan AS, Schulz R, Lopaschuk GD. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons. *Circ Res* 1996;79:940–948.
41. Lopaschuk GD, Stanley WC. Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation* 1997;95: 313–315.
42. Maekawa K, Yokoyama M, Katada Y, et al. A study on myocardial ischemia in the left ventricular wall with special reference to electrographic and metabolic changes. *Jpn Heart J* 1980;21:215–224.
43. Marban E, Kitakaze M, Koretsune Y, et al. Quantification of $[Ca^{2+}]_i$ in perfused hearts. Critical evaluation of the 5F-BAPTA and nuclear magnetic resonance method as applied to the study of ischemia and reperfusion. *Circ Res* 1990;66:1255–1267.
44. Meissner A, Morgan JP. Contractile dysfunction and abnormal Ca^{2+} modulation during postischemic reperfusion in rat heart. *Am J Physiol* 1995;268:H100–H111.
45. Miyazaki S, Guth BD, Miura T, et al. Changes of left ventricular diastolic function in exercising dogs without and with ischemia. *Circulation* 1990;81:1058–1070.
46. Muller CA, Opie LH, Hamm CW, et al. Prevention of ventricular fibrillation by metoprolol in a pig model of acute myocardial ischaemia: absence of a major arrhythmogenic role for cyclic AMP. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18:375–387.
47. Neill WA, Ingwall JS, Andrews E, et al. Stabilization of a derangement in adenosine triphosphate metabolism during sustained, partial ischemia in the dog heart. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:894–900.
48. Opie LH. Myocardial ischemia—metabolic pathways and implications of increased glycolysis. *Cardiovasc Drug Ther* 1990;4:777–790.
49. Owen P, Dennis S, Opie LH. Glucose flux rate regulates onset of ischemic contracture in globally underperfused rat hearts. *Circ Res* 1990;66:344–354.
50. Ralevic V, Milner P, Hudlicka O, et al. Substance P is released from the endothelium of normal and capsaicin-treated rat hind-limb vasculature, in vivo, by increased flow. *Circ Res* 1990;66:1178–1183.

51. Rauch U, Schulze K, Witzenbilcher B, Shultheiss HP. Alteration of the cytosolic-mitochondrial distribution of high energy phosphates during global myocardial ischemia may contribute to early contractile failure. *Circ Res* 1994;75:760–769.
52. Rovetto MJ, Lamberton WF, Neely JR. Mechanisms of glycolytic inhibition in ischemic rat hearts. *Circ Res* 1975;37:742–751.
53. Serizawa T, Carabello BA, Grossman W. Effect of pacing-induced ischemia on left ventricular diastolic pressure-volume relations in dogs with coronary stenosis. *Circ Res* 1980;46:430–439.
54. Simonsen S, Kjekshus JK. The effect of free fatty acids on myocardial oxygen consumption during arterial pacing and catecholamine infusion in man. *Circulation* 1978;58:484–491.
55. Steenbergen C, Murphy E, Watts JA, London RE. Correlation between cytosolic free calcium, contracture, ATP, and irreversible ischemic injury in perfused rat heart. *Circ Res* 1990;66:135–146.
56. Tennant R. Factors concerned in the arrest of contraction in an ischemic myocardial area. *Am J Physiol* 1935;113:677–682.
57. Vandenberg JI, Metcalfe JC, Grace AA. Mechanisms of pHi recovery after global ischemia in the perfused heart. *Circ Res* 1993;72:993–1003.
58. Virchow R. In: *Die Cellularpathologie in ihrer Begrundung auf physiologische und pathologische Gewebelehre.* Berlin: Hischwald, 1858;122.
59. Watanabe I, Johnson TA, Buchanan J, et al. Effect of graded coronary flow reduction on ionic, electrical, and mechanical indexes of ischemia in the pig. *Circulation* 1987;76:1127–1134.
60. Weiss JN, Lamp ST. Glycolysis preferentially inhibits ATP-sensitive K^+ channels in isolated guinea pig cardiac myocytes. *Science* 1987;238:67–70.
61. Wilde AAM, Aksnes G. Myocardial potassium loss and cell depolarisation in ischaemia and hypoxia. *Cardiovasc Res* 1995;29:1–15.
62. Williamson JR, Safer B, Rich T, et al. Effects of acidosis on myocardial contractility and metabolism. *Acta Med Scand* 1976;587:95–112.
63. Wissner SB. The effect of excess lactate upon the excitability of the sheep Purkinje fiber. *J Electrocardiol* 1974;7:17–26.
64. Young LH, Renfu Y, Russell R, et al. Low-flow ischemia leads to translocation of canine heart GLUT-4 and GLUT-1 glucose transporters to the sarcolemma in vivo. *Circulation* 1997;95:415–422.

第 18 章

细胞死亡：心肌梗死

急性心肌梗死（acute myocardial infarction）（AMI）是一种临床诊断，它的主要事件，最常见的是在动脉粥样变的冠状动脉发生了阻塞性血凝块（血栓，thrombus）。发病的特点是持续性严重心绞痛样胸疼。若是不给予治疗，则缺血的严重程度和持续时间，足以发展到细胞坏死的最终阶段（图 18-1）。“梗死”这个词的字义是“塞满”，并涉及完全死亡细胞的肿胀外观。当侧支循环很少或缺乏，同时心肌氧摄入又相对较高时，全部过程的发展只需要 20～60 min。与此相反，当侧支循环较高，同时心肌氧摄入又较低时，全部时间可延长为 2～6 h（Schaper et al.，1987）。

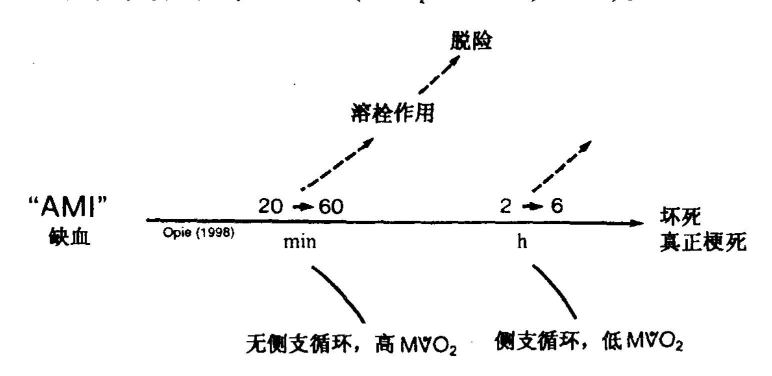
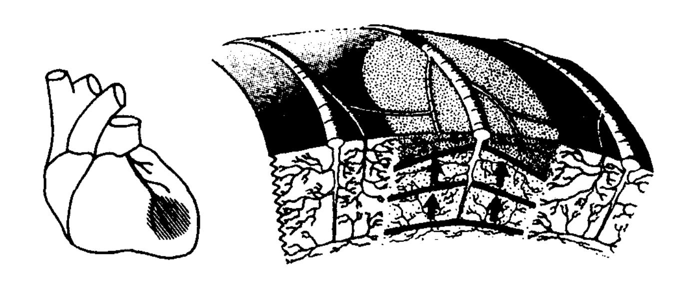


图 18-1 急性心肌梗死。这是一种临床综合征，有相当数目的缺血心肌细胞最终死亡。虽然在早期阶段是可逆的，形成缺血但不引起坏死，临床学家仍把这种早期可逆性缺血包括在 AMI 全部综合征之内。若治疗性溶栓作用可以使血栓化解，受到威胁的心肌就可脱险。治疗的机会是在胸痛开始和不可逆缺血之间的时间。在有侧支循环和心肌低氧摄入（MVO_2）时，动物资料说明，时间间隔为 2～6 h，但在无侧支循环和高氧摄入时，其时间间隔只有 20～60 min。

缺血性损伤是如何发展的？它可穿过心壁散播，常从心内膜下开始，由于一些原因，这是最易受伤的部位。这个区域距离通过心外膜动脉的供血来源更远；缺血性收缩衰竭引起心室压力增加之后，心内膜下区域有更大的壁应力；以及跨膜的代谢区别，使心内膜下区域对缺血性损伤更为敏感。一旦发生之后，心内膜下缺血就向心外膜下扩散，这个过程形成一个向前推进的波阵面（wave-front）（Reimer et al.，1977）。波阵面现象的机制，包括随着左室进行性衰竭，进行性增加的腔内室压，通过松弛的缺血心肌，向前传导，更为靠近心外膜下层（图 18-2）。开始缺血损伤的区域越大，收缩衰竭发生越快。越严重，则波阵面向前推动也就越快。所以，不可能确定一个时间界限，划分可逆性和不可逆性缺血损伤。



无侧面边界区 (Hearse)
向前推进的激阵面 (Reimer)

图 18-2 向前推进的波阵面模型。坏死的进展穿过跨壁边界区，这可包括从心内膜到心外膜的发展。参考 HearseandYellon (1984) 和 Reimer et al. (1977)。

动脉粥样硬化的过程

下面对这个复杂过程的简单总结，应当用 Ross（1997）出色的综述作为补充。从基本上讲来，完整的血管内皮，防止脂蛋白分子的进入，并保护内膜不受细胞的侵袭，例如巨噬细胞的侵害。在对损伤发生反应的学说（response-to-injury hypothesis）中，内皮损伤被认为是最重要事件（Ross，1997）。冠状动脉病的每一种主要的危险因素-高胆固醇血症、高血压和吸烟-都通过不同的途径可导致内皮损伤和功能异常（图 18-3）。例如，在高胆固醇血症病人，对于动脉内乙酰胆碱的反应，从正常依赖内皮的血管扩张反应，改变为病理性血管收缩反应（Zeiher et al.，1991）。在高血压时，运动引起血管收缩，而不是正常的冠状动脉扩张，这个变化被认为是反映内皮功能异常（Frielingsdorf et al.，1996）。吸烟和高胆固醇血症协同作用，促进内皮功能异常（Heitzer，1996）。其他危险因素，例如，糖尿病，胰岛素耐受性和同型半胱氨酸（homocysteine）血中水平的增加，以及发炎的过程，都促进内皮损伤。

从内皮损伤到斑块（plaque）形成的一系列过程是比较复杂的，但目前已经越来越清楚了（图 18-1 和 18-2）。至少有两种细胞可附着于损伤的内皮上。血小板发生凝集，并释放血小板来源的生长因子（platelet-derived growth factor）（PDGF），和其他生长因子，它们被认为可以激发平滑肌细胞增生和移动，导致新内膜增生（图 18-4）。循环中的单核细胞，与损伤的内皮接触，附着于各种内皮抗原位点上，并转移到内膜下间隙。在此部位，它们转变为被激活的巨噬细胞，引起病变的增长，这是通过产生大量生物活性因子造成的，其中至少包括 6 种可促进平滑肌细胞生长的生长因子（Ross，1997）。巨噬细胞本身的增殖，和平滑肌细胞一样，也是一个新内膜生长的重要成分。巨噬细胞也是一种清道夫细胞，它们能运走有害的分子，例如被氧化的低密度脂蛋白（low-density lipoprotein）（LDL），并在此过程中，转化为泡沫细胞（foam cells）。巨噬细胞可蓄积大量的类脂。

生长因子的来源 除去巨噬细胞和血小板以外，是多方面的。血管平滑肌（vascu-

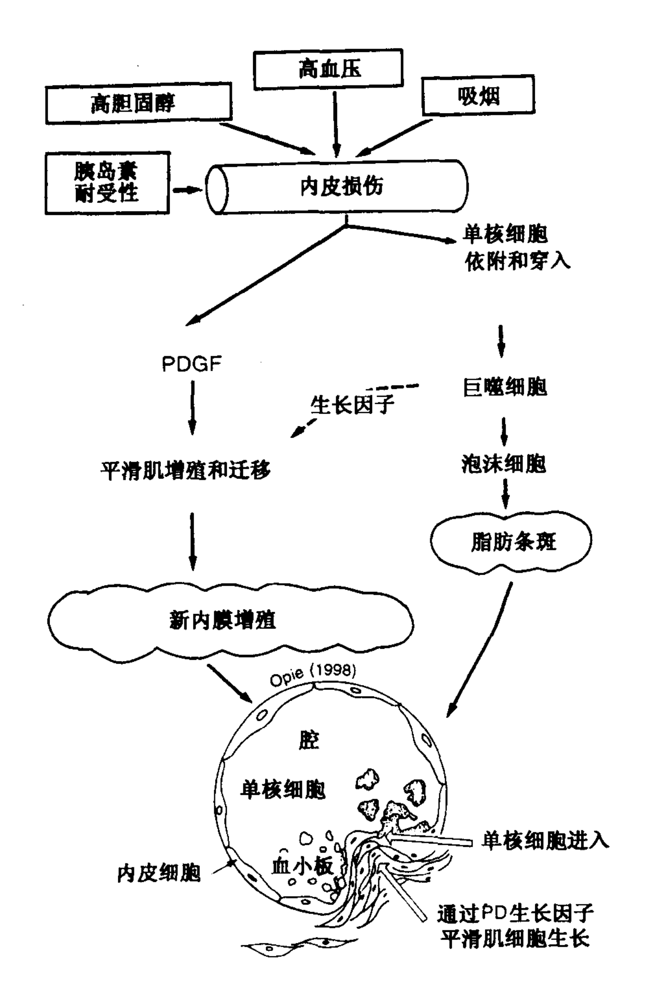


图 18-3 从内皮损伤到斑块形成的进展。PDGF：血小板来源的生长因子。

lar smooth muscle）（VSM）细胞，分泌附加的生长因子，它们对平滑肌细胞本身及其相邻细胞发生刺激。损害的内皮可有几种方式发生作用，例如，通过释放内皮素或通过降低氧化氮（Cooke and Tsao，1997)。这样的内皮还释放成纤维细胞生长因子，并可使血管紧张肽 II 激活 PDGF（Dzau et al.，1991）。所以，来源于巨噬细胞、内皮和血小板的生长因子，都作用于 VSM 细胞，后者发育成为合成性表型（synthetic phenotype)，进入生长阶段。

以后，泡沫细胞和增加生长的 VSM 细胞以及巨噬细胞共同形成动脉粥样硬化纤维性斑块（fibrous plaque)，其中包括各样的细胞，有的仍在生长，有的变为纤维组织，其他的主要含有类脂。血流动力学剪切力，被认为是引起斑块破裂的原因，这是导致堵塞性血栓和冠状动脉完全阻塞的事件（图 18-5)。究竟是哪一类纤维斑块发生破裂的问题，尚未清楚确定。有些见证说明，是不太严重变窄的动脉，最有发生破裂的危险，这大概是因为，严重的堵塞可限制冠状灌流，也限制引起破裂的血流动力学应力。

在动脉粥样硬化生成（atherogenesis）的几个重要步骤中，有一些步骤对食品的变

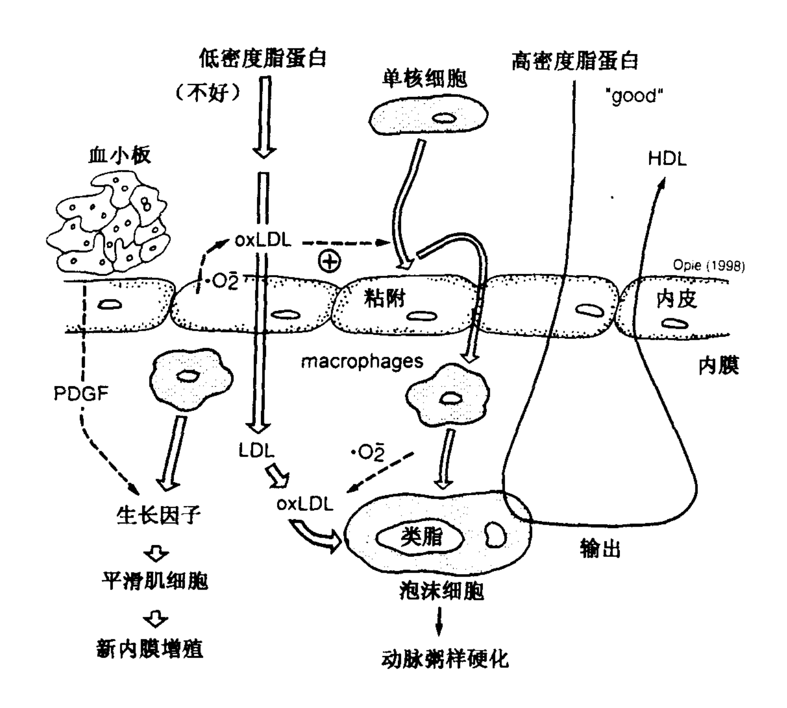


图 18-4 脂蛋白在动脉粥样硬化中的作用。 当低密度脂蛋白（low-density lipoproteins）被氧化时（oxLDL），它们就吸收到动脉壁的内膜上。高密度脂蛋白（high-densitylipoproteins）（HDL）可再输出未氧化的 LDL。PDGF：血小板来源的生长因子。

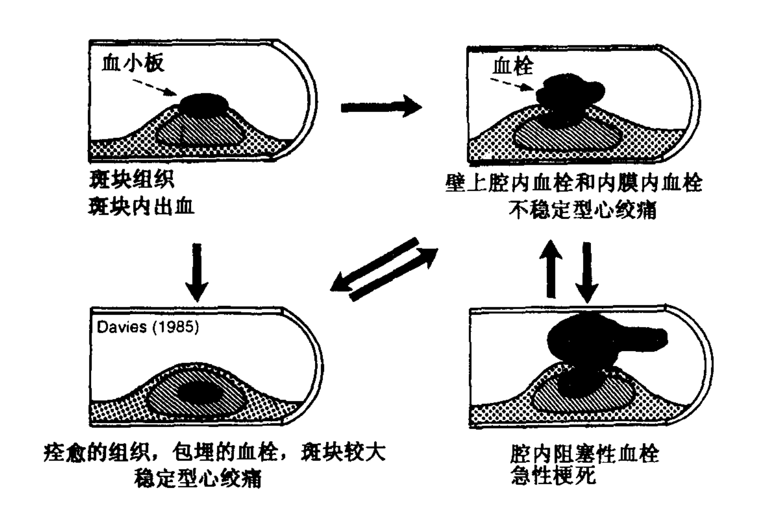


图 18-5 冠状动脉病的各种表现。 表现为稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛和 AMI 的各种事件。在 AMI 时，注意跨腔的完全阻塞，诱发下图所示的结果。采自 Davies and Thomas (1985)。

化比较敏感。众所周知的是食品对血中 LDL 水平的影响。最近报道的是食品抗氧化剂 (antioxidant)，例如维生素 C 对内皮的作用（Heitzer et al., 1996），以及食品的精氨酸

促进合成氧化氮，从而可能是动脉粥样硬化的新治疗方案（Cooke and Tsao，1997）。

坏死和细胞凋亡

对存活的斗争是受缺血的严重程度和持续时间这两种因素限制的。毫无疑义的是，时间过长的严重缺血可导致心肌细胞死亡。坏死（necrosis）以前被认为是细胞死亡的唯一方式，但现在已知，有些细胞是通过凋亡（apoptosis）而死亡的（图 18-6）。坏死可以是凝固性的，也可以是收缩带性的。凝固性坏死（coagulation necrosis）是指在发展着的梗死中心部位，进行性变化比较突显，在此部位，肌丝断裂，并随着细胞肿胀，变得分辨不清，所以其内部呈凝固状态。更为详细地讲来，这些变化包括：①在线粒体形成不可逆的无定形致密小体，这大概是来源于局部的类脂，所以不能产生 ATP，致使能量缺乏成为灾难性的；②肌纤维膜通透性增加，表现为出现小泡和小洞，通过它们，细胞内酶和蛋白质外泄，形成发生梗死的临床标记；和③细胞核形成不可逆性凝块，所以蛋白质合成受到防害。收缩带坏死（contraction band necrosis），在靠近梗死的边缘最为常见，它的主要特点是收缩蛋白的高度收缩状态（hypercontraction）。有一个解释认为，受到部分灌流的细胞，吸取大量的钙离子，这可引起致死的高度收缩状态。

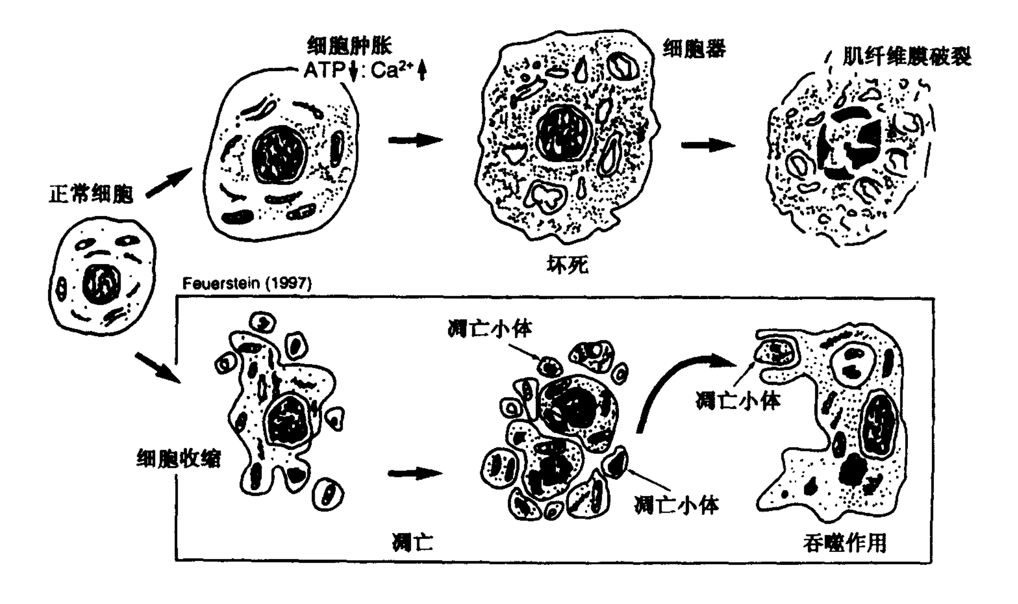


图 18-6 坏死和凋亡的比较。蒙 Dr. G Feuerstein, King of Prussia, Philadelphia 允许。

凋亡（apoptosis） 是通过另一种不同方式引起细胞死亡的：这时遗传编码的一系列生化事件，导致细胞收缩，形成细胞内退化（degeneration），但仍保持肌纤维的完整性。线粒体仍保留，但整个的细胞则断裂为两个或更多的部分，在显微镜下可见 DNA 变为片断，并形成梯状 DNA 区带（DNA ladder）（Fliss and Gattinger，1996）。整个过程恰似秋天树的落叶一般（James，1994）。

在缺血和再灌流时，坏死和凋亡对细胞死亡的相关作用，仍是争论的问题，虽然坏死在缺血时似为主要的，而凋亡在再灌流时似为主要的。现在已有见证说明，凋亡既可

发生于超过 2～3 小时的长期持续缺血，也可发生于短期缺血之后再灌时（Fliss and Gattinger, 1996）。凋亡是受什么控制的？肿瘤抑制基因（tumor suppressor genes）在各种组织促进凋亡，以减低形成肿瘤的危险。这类基因包括 p53，它在再灌流的心肌细胞表达，使另一个名曰 Bax 的基因发生上调作用（upregulation），这又可介导发生凋亡（Hayashida et al., 1996）。与此相反，bcl-2 蛋白抑制凋亡，在注定要发生凋亡的细胞中，Bax 对 bcl-2 的比例增加（Misao et al., 1996）。已经有见证说明，凋亡在人类心脏心肌梗死中的作用（Misao et al., 1996）。

由于坏死和凋亡发生的机制不同，故在理论上，它们可能对不同的治疗方案发生反应，然而，从根本上讲，缓解缺血，才是防止发生这两种死亡的办法。

急性心肌梗死的起始事件

动物 AMI 模型一般采用健康冠状动脉结扎，或注射大量儿茶酚胺。前一种方法造成跨越心壁的梗死，后一种方法引起心内膜下梗死。最理想的模型应是自发的严重冠状动脉粥样硬化。另一个附加条件是要有一个激发机制，现在已知这就是闭塞性血栓（occlusive thrombus）（图 18-5），常常伴有血小板/纤维蛋白微栓子（microemboli）（Frink et al., 1988）。在可能因为心室纤维颤动突然死亡急性心律不齐的病人，最初发生的事件并不一定是闭塞性血栓，虽然通常都有严重的冠状动脉病。尽管各种动物模型有很多缺点，然而在动物和人类的极早阶段，都具有变化不定的、但可能是突显的（缺血）可逆性阶段，随后发展成为不可逆性阶段。原发性动脉堵塞是起始事件。冠状动脉堵塞可诱发缺血，其严重性是以导致发生 AMI 的事件，而机械性堵塞是血管收缩的最重要的原因。引起堵塞的原因，通常是血栓形成（thrombosis），这是由于动脉病理学，血小板或纤维素凝集，以及血管凝血反应异常的联合结果造成的。在较少的情况下，栓塞或冠状动脉痉挛是罪魁祸首。在大多数急性梗死的病人，现在已知阻塞学说是正确的，这是准备为阻塞的冠状动脉注射溶栓剂（thrombolytic agents）时，非常早期的冠状血管造影的结果证明的。

心肌梗死的触发因素　在大约达到半数的人类 AMI 病例，情绪和身体的紧张是触发因素（Tofler et al., 1990）。大概和 AMI 的发病和觉醒后突然死亡有密切关系（Muller et al., 1994）。肾上腺素能激活的增加可能有关系，这是因为强烈的中枢性醒觉（central arousal）或严重的体力运动引起的。这种有害的肾上腺能效应可包括一系列事件，导致斑块破裂和已经有冠状动脉病的部位形成血栓：①心率和收缩能力的增加，增加了氧需求（MVO_2）并促使缺血；②动脉血压增加，伴有心输出量增加和增加的 α-肾上腺素能介导的外周血管阻力，可加重缺血损和伤内皮；和③增加的循环中自由脂肪酸，对膜是有害的并促进血小板的凝集。此外，用高浓度儿茶酚胺进行实验时，可直接增加肌纤维膜通透性，引起细胞内酶的外泄。虽然这些和 AMI 发病的联系仍属于推测性的，然而这却是一个有挑战意义的假说。现在可以回想，虽然 AMI 未被触发，循环中的儿茶酚胺水平仍有早期增高，尤其是在具有较大梗死的病人，许多的见证都支持以下观点，β-肾上腺素能激活，可加重心肌缺血的程度。

不可逆性缺血损伤的机制

关于可逆性缺血最终演变为不可逆性缺血的确切机制，现在仍有争论。氧的输送不足和代谢产物清出不足都起作用，而前者是更为突显的因素（图 18-7）。关于发展为不可逆性缺血损伤的目前五种学说是：（1）临界剂量的 ATP 的丢失，（2）代谢性和机械性诱导的膜损伤，（3）自由基（free radical）的形成，（4）钙超负荷，和（5）钠泵的抑制。

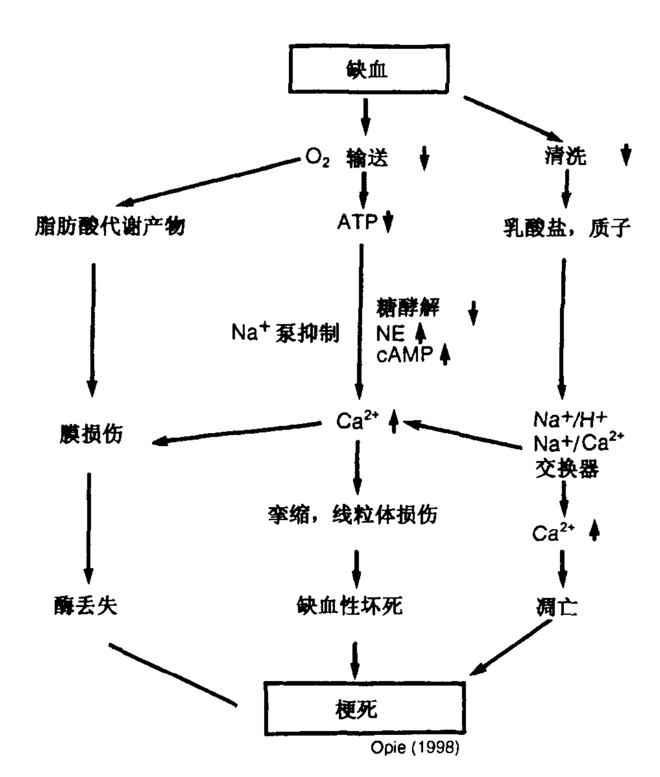


图 18-7　梗死的机制。缺血可产生梗死的代谢机制。缺血的两个主要效应是氧输送贫乏（缺氧）和代谢产物洗出缺乏。线粒体代谢的减低，引起 ATP 产生的减少和脂肪酸代谢产物的蓄积，后者在正常情况下是在线粒体中代谢的。厌氧性代谢引起乳酸盐和质子的蓄积（后者来自 ATP 之裂解），持续的残留呼吸引起 CO_2 的蓄积。糖酵解 ATP 产生的减少（这是乳酸盐和/或质子蓄积的结果）引起钙的蓄积。由于 ATP 缺乏和脂肪酸代谢产物的抑制，抑制了离子泵，引起钾的丢失，以及钠和水的潴留，并引起细胞水肿（见右侧）。脂肪酸代谢产物也可引起膜损伤，这可能也是严重细胞酸中毒激活了溶酶体而引起的。最终导致梗死的事件，包括缺血性挛缩引起的缺血的增加，线粒体损伤，由于膜损伤引起的酶的缺失和溶酶体激活引起的蛋白水解作用。

可以排除关于临界 ATP 水平作为引起不可逆性缺血的唯一原因，因为不同的研究者提出的临界水平的数据各不相同，又因为已经确认，ATP 具有区室化现象（compart-

mentation)（线粒体和胞浆对比）。对 ATP 进行一般的总体测量，不可能说出哪一个区室的 ATP 正被耗尽。然而由于最近发现的见证，ATP 学说重新获得了生命力。这些见证显示糖酵解作用产生的 ATP，对于防止与膜有关的缺血性反应，具有特异性作用，这些反应包括钙的内流（Owen et al.，1990）和钾的丢失（Weiss and Hiltbrand，1985）。具有冠状动脉阻塞的犬，抑制糖酵解作用可明显加速死亡（Sebbag et al.，1996）。所以，糖酵解的抑制被认为是发展为缺血性细胞死亡的重要事件（图 18-8）。

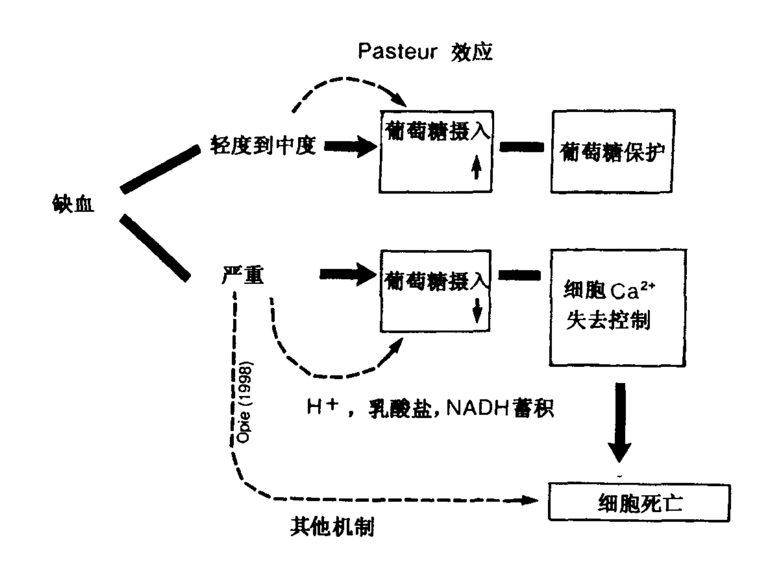


图 18-8 糖酵解速率和细胞死亡关系的假说。在轻度到中度缺血时，葡萄糖的摄入增加，有助于增加糖酵解产生 ATP，这可发生良性效应。在严重缺血时，葡萄糖输送的效率受到限制（King et al.，1995）。此外，质子、乳酸盐和 NADH 的蓄积也抑制糖酵解和葡萄糖的摄取。其结果是对细胞内钙失去控制，形成缺血性挛缩。

对钠泵的抑制，可引起内部钠过量，这又可诱导渗透压的增加，这会引起细胞膜的破裂，造成不可逆损伤（Jennings et al.，1986）。人们认为泵的衰竭，是由于对泵不能形成充分的糖酵解 ATP 引起的（Cross et al.，1995）。

膜损伤的原因是多方面的，包括缺血的细胞内和细胞外自由脂肪酸的蓄积，和酰基 CoA 以及酰基肉碱的增加（图 18-9）。此时可能发生一种自我长存的周期（self-perpetuating cycle），这时膜损伤一部分是由磷脂酶对膜类脂的破坏作用，同时形成溶解性磷酸甘油酯（lysophosphoglycerides），这进一步又促进膜损伤。

氧自由基也可通过形成类脂过氧化物，引起膜的损伤。自由基一部分来自中性粒细胞，尤其在缺血损伤的再灌流阶段，一部分也来自损伤的心肌细胞线粒体（图 19-4）。

关于不可逆变化的钙超负载理论，在大量钙超负荷情况下受到显著重视，例如，儿茶酚胺刺激，严重再灌流损伤，或独特的实验中发生的钙的怪现象，这是指细胞外钙完全去除，随后再给与钙时，即引起大量的细胞损伤。这种严重性钙超负荷的基本概念是，线粒体最初起缓冲作用，从胞质溶胶摄取钙，这需要相当量的能量。由于这样的结果，整体的细胞能量衰竭进一步加重，供保持离子梯度所需的能量变为不够充分，从而

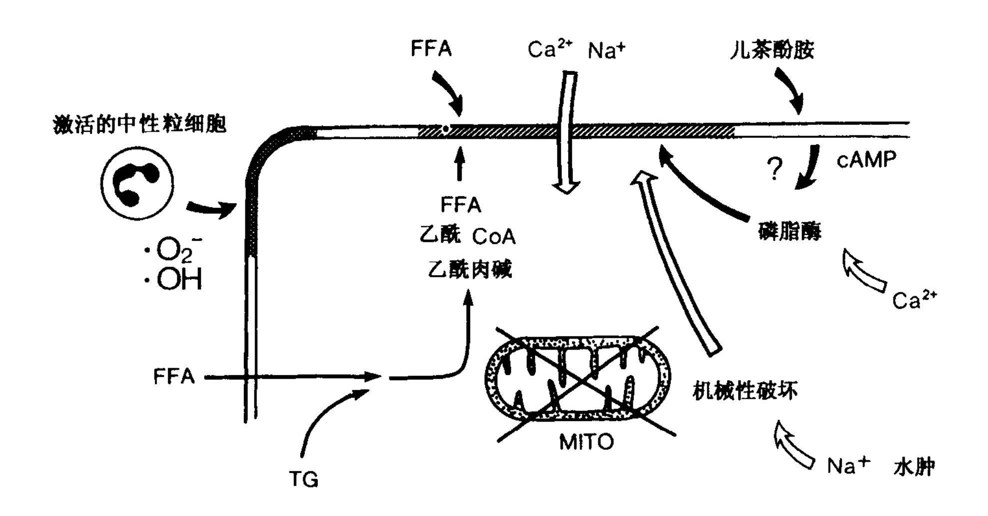


图 18-9 缺血时膜损伤。FFA：自由脂肪酸（free fatty acid）；TG：甘油三酯（triglyceride）；MITO：线粒体代谢（mitochondrial metabolism）；·O_2^-，·OH：来源于氧的自由基（oxygen-derived free radicals）

失去膜的完整性。这个假说经过修饰以后可表达如下：在缺血时，胞质溶胶中钙水平增加，这可能是由于钙在细胞内重新分布的结果。这样增加的胞质溶胶钙，可激活磷酸脂酶，增加静息张力（resting tension），促发致命性的心律不整（Lubbe et al.，1992）。

不可逆性可能不是单一的代谢反应引起的，正像病人逐步死亡一样，它可能是由于许多不同的机制，共同作用引起的一种复杂的现象。

不可逆性的临床诊断

把真正 AMI 的病人和其他原因引起胸痛的病人区别开来，以及在真正的 AMI 病人中诊断不可逆性损伤，这都是很重要的。同样重要的是，要知道溶栓性再灌流是否已经开始了。细胞内酶和收缩性蛋白的释放进入循环的现象，对于这些鉴别会有所帮助（图 18-10）。

肌酸激酶的释放　心肌来源的肌酸激酶（creatine kinase of cardiac origin）（CK-MB）对心脏有特异性，在 AMI 发生几小时内可查出，然而，检测 CK-MB 的亚型也可以增加其敏感性和特异性。在心脏中只有一种 CK-MB，即 CK-MB_2，但它在血中转变为 CK-MB_1，这可在症状开始后六小时内查出（Puelo et al.，1994）。

肌钙蛋白 T 和其他细胞内蛋白　血中肌红蛋白（myoglobin）和肌钙蛋白 T（troponin T）的增加是 AMI 早期诊断的后补检测对象。为了排除 AMI 的目的（对心脏病专家常是很重要的），选择肌红蛋白早期释放较佳（de Winter et al.，1995）。

心肌肌球蛋白轻链的释放，是一个更慢的过程，比肌酸激酶大的要晚 2～4 倍时间，和实验性栓塞的大小有关系（Isobe et al.，1989）。由于这个蛋白的释放较慢，比起肌酸激酶来，其峰值出现较晚，从而肌球蛋白轻链的释放不受早期 3～6 h 的再灌流的影响，而这种灌流却可急剧增加 CK-MB，肌动蛋白 T 和肌红蛋白的释放。所以，肌球蛋白轻链的释放有助于晚期，而不是早期诊断 AMI。

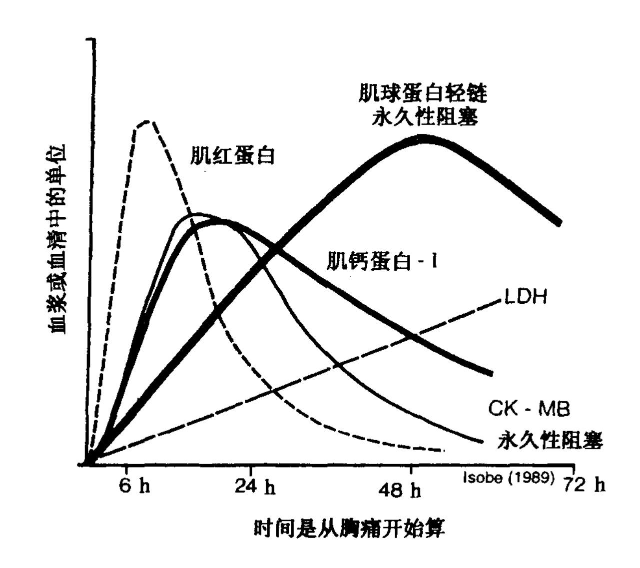


图 18-10　急性心肌梗死的血液生物化学的变化。注意：早期肌红蛋白增加，稍后肌钙蛋白-I 和肌酸激酶（CK-MB）增加。这些数值受到再灌流的明显影响，后者引起血浆水平急遽增加，这是由于酶从缺血区域被洗出。血清肌球蛋白轻链的增加较晚，在约 48 h 达到峰值（Isobe et al.，1989）。再灌流并不能增加血清肌球蛋白轻链水平。

再灌流后血管开放的诊断　在再灌流之后，一个重要的问题是，血管是否完全开放了。损伤性血管造影（invasive angiography）确立的标准和开放程度，现在根据在 TIMI 中的研究范畴，分类为 TIMI1～3 级，代表较少到全部开放。很明显，非损伤性指标应是更为可取的。采用生化指标的逻辑在于，血流的恢复，会把标记物，如肌红蛋白，肌动蛋白和 CK-MB 亚型清洗出来（Laperche et al.，1995）。在再灌流以后，这些标记物数值在血液中立即增加，有助于指明发生了开放。

心电图的不可逆性

当缺血时间延长，并发展成为不可逆性时，ECG 也发生一系列不可逆变化，其特点表现在 Q 波和急性梗死的 ECG 变化（图 18-11)。在心肌缺血期间，超急性梗死（hyperacute infarction）极早期 ECG 变化是 ST 段偏转，在心外膜损伤时，它表现为正性偏转（图 18-11A)，在心内膜损伤时，它表现为负性偏转（图 18-11B)。ST 段的变化是由于缺血性钾离子转移而引起的。以后，随着组织发生坏死，电极此时可以透过死亡的心肌，“看见”心室的另一个壁，在此处，主要的电流从心内膜，通过心室壁，流向相反的方向。所以，这时的电极“看到”一个负性的偏转，即为 Q 波。在此过程中，在 Q 波变为明显以前，R 波首先下落并减少其幅度。

在缺血开始后 4～12 h，从早期 TS 增高到形成 Q 波，这种典型的 ECG 变化的程度，可对心肌坏死提供一个间接的指标。从理论上讲，用干扰的方法，可具有减少实验性梗死大小的效力，这也可以在人类进行试验。这可以减少坏死的 ECG 变化，例如失去正面力(frontal forces)(R 波减少)和 Q 波形成，其发生约为 4～12 h。利用这种方法，早

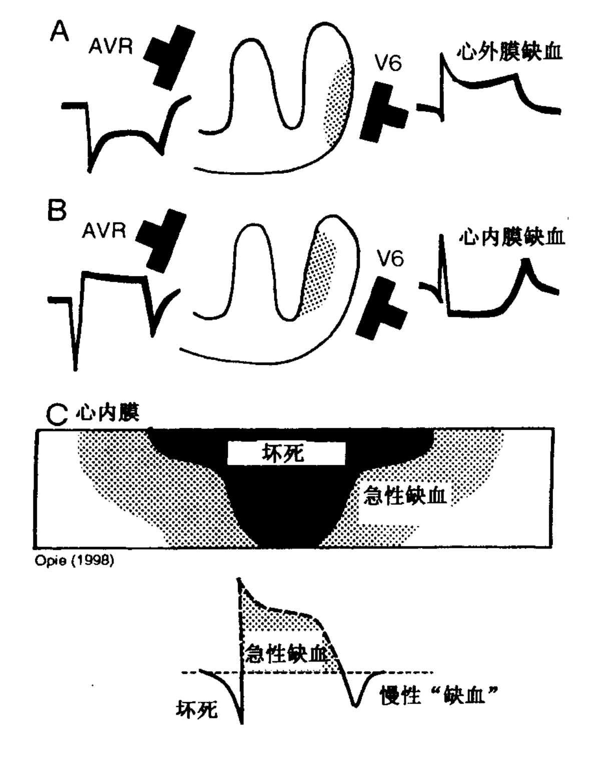


图 18-11 AMI 临床综合征的 ECG 变化。超早期（非常早的阶段）发展的心肌梗死的缺血模式及其对 ECG 变化的影响。A：面向心外膜下缺血区（点画区），在此例中为导联 V6，显示意料中的 ST 段上升。当从心脏的对侧监测时（导联 AVR），可出现逆转图像，为 ST 段的抑制。B：心内膜缺血同样的变化顺序。C：显示在梗死的发展中，中心坏死区，外面包绕急性缺血区。坏死反映为 Q 波形成。急性缺血反映为 ST 升高，因在此类疾病中，它是跨壁的。T 波倒置反映不同程度的动作电位期限的缩短，甚至在缺血期过去以后，ST段返回为正常时，它仍然存在。

期静脉给予β阻滞剂，可使梗死的 ECG 表现减少（Yusuf, 1980）。妨碍 ECG 技术广泛使用的主要原因有：①在对典型梗死进行估价时，个人之间的差异太大；和②追踪下部梗死（inferior infarction）的困难，这需要对心前压导联进行特殊的设置。

梗死的大小

一般讲来，心肌梗死以后的预后，取决于梗死引起的发生了不可逆性损伤的组织的量，即梗死的大小。然而，这个重要的测量，在人类是很难做到的。利用酶来对梗死大小进行估测，这需要进行许多假设。ECG 变化的程度只能间接地和梗死大小有关联。目前，正在研究各种图像技术，包括铊闪烁照相术（thallium scintigraphy），二维超声波心动描记法（two-dimensional echocardiography）（检测壁运动受损的程度），计算机扫

描（射线照相术（computed tomography，CT）（用以检查壁运动区域性异常）和核磁共振成像技术（nuclear magnetic resonance，NMR)。这些复杂的技术尚未得到广泛应用，这一部分是因为，对于任何AMI病例的处理，通常都包括非常早期的再灌流，和被认为可减小梗死大小的其他可行的措施，例如，利用β-阻滞剂减低心率；另一部分是因为这些技术比例复杂。理想的方案应当是描画全部受到威胁的心肌（包括处于危险的区域）（图18-12)，然后再根据其防止受威胁的区域变为真正梗死的效力，对某一特定干预性治疗措施进行估价（Higgins，1990)。在NMR成像技术方面，其原理是AMI伴有局部水含量增加。NMR信号可通过自旋回波（spin-echo）图像测定氢原子核，所以在梗死区可见信号增加（Wesbey et al.，1984)。近来，利用注射反差介质，可得到更佳图像，以区别能活的和不能活的区域。

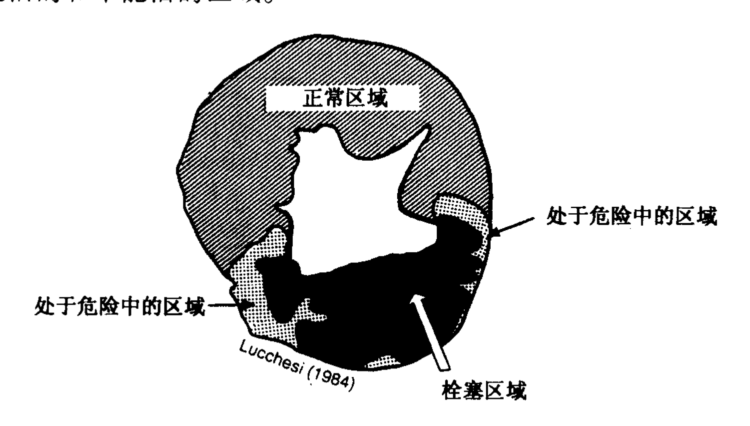


图18-12 处于危险中的区域。通过适当的治疗性干预，例如进行溶栓性再灌流，可以抢救边侧和心外膜处于危险中的区域，避免发生心肌坏死。来源于Lucchesi et al.（1984)。

梗死的大小和处于危险的区域　当主要冠状动脉发生梗死时，则这个血管供应的全部区域就成为处于梗死危险的区域。在典型兔心实验中，这个区域中的60%可发生梗死。可以限制梗死大小的干扰性措施包括预先调节（preconditioning）作用，这可以使处于危险区域的梗死的大小减小20%或更小（见第19章)。许多其他减小梗死大小的实验操作，效果都不明显。其原则是，或者改善梗死组织的血液供应，或者保持其氧供应（即，通过减低心率)。然而，把这种技术施用于人类，仍有保留意见。首先，在测量梗死的大小方面仍有困难，特别困难的是，对梗死的演进过程进行监测。第二，临床学家们越来越希望，新设计的治疗方案应当对溶栓疗法的效应有相加作用，以及这类研究的试验终点应该是千万次试验中的死亡率，这是异常昂贵的。实验中应用过的许多试剂中，只有β-阻滞剂是目前应用的。这类药物可能不限制真正的最终梗死的大小，但可以降低从缺血向不可逆性梗死演变的速率。

梗死后的再构型作用

在AMI开始后，有些病人可见左室（LV）进行性的增大，表现为长期的舒张末期和收缩末期容积的增大。LV容积的增加，常见于具有大的梗死和心力衰竭临床表现的

病人。左室进行性增大的这种过程，名曰再构型作用（remodeling)。一种意见认为，由于 LV 损伤和收缩性细胞的减少，增加的壁应力刺激心肌肾素－血管紧张肽系统（Yamagishi et al.，1993)，正像压力负荷引起心肌牵张的情况一样（见第 13 章)。若是不予治疗，则这个过程可导致左室扩张和有害的再构型作用。利用血管紧张肽转移酶抑制作用（见图 18-13）进行治疗，对于改变这个过程是有好处的，这是通过共同降低前负荷和后负荷，以及抑制心肌肾素-血管紧张肽系统来实现的。在实验方面，生长激素可减缓 LV 再构型作用，这可能是通过诱导非梗死心肌细胞发生肥大来完成的（Cittadini et al.，1996)。在临床方面，病人可表现主要为舒张期或收缩期心力衰竭（图 18-14)。

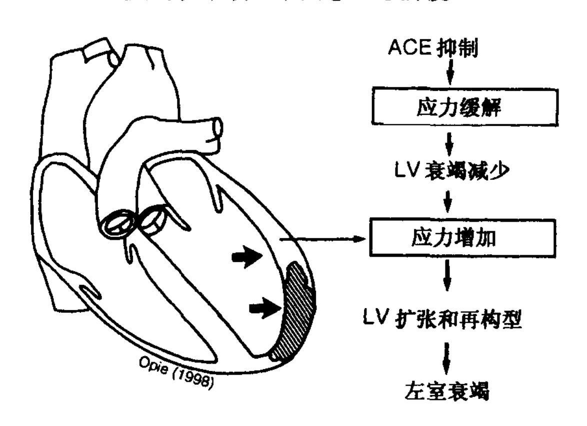


图 18-13 梗死后的再构型作用。大面积梗死，由于收缩性细胞变少，引起壁应力增加，发生左室扩张。通过抑制血管紧张肽转移酶(ACE)，减少前负荷和后负荷，从而缓解壁应力，有助于防止左室扩张和左室衰竭。

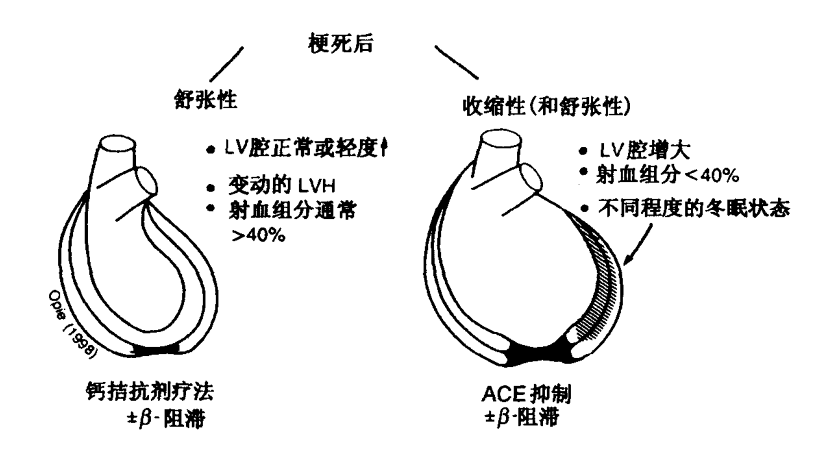


图 18-14 梗死后 LV 功能失调的各种表现。进一步详情，参阅 Opie (1996)。

总　结

1. 坏死引起细胞死亡的机制并不简单，是多种因素的。虽然检查 ATP 的水平，可以发现能量的缺乏，但这和结局并无直接关系，因为 ATP 的分布有区室现象，而且有多种方式产生 TP。能量缺乏可导致细胞内钙离子早期重新分布，这又可激活磷脂酶，引起肌纤维膜损伤。膜的改变也可由未被代谢的类脂产物所引起，例如酰基 CoA、酰基肉碱和自由基。这些过程都增加膜的损伤。此外，钠泵衰竭和内部钠增加引起细胞内水肿液的增加，也增加膜的损伤。一旦膜破坏超过某一个临界点，钙离子从外部进入细胞内，细胞内钙的增加，可引起不可逆性损伤、酶的大量释放和临床表现不可恢复。
2. 发生不可逆性损伤的时间表有很大变化。虽然严重或完全缺血的细胞，在 20～60 min 即可死亡，但有侧支循环和低氧需求量的区域，不可逆变化可推迟 2～6 h，才发生。
3. **组织坏死的最终程度**是重要的，并且病人之间差异很大，这取决于冠状动脉阻塞部位和数目，自发性再灌流的程度，病人总体的代谢状态，包括循环中的儿茶酚胺和自由脂肪酸，总而言之，取决于事先已经存在的侧支循环。梗死的大小是不易测定的，在不久的将来，现代化的图像技术可能达到这个目标。梗死大小的限制包括冠状动脉阻塞的缓解（即通过溶栓作用），或氧供应的保持（即，用 β-阻滞剂减低心率）。而且，实验学家们指出，β-阻滞剂的效力只限在于减慢梗死发展的速率，而不是真正意义的减少。

复习题（大学生用）

1. 列举坏死和凋亡的主要区别。在（a）缺血-再灌流，和（b）心力衰竭中，各起何重要作用？
2. 对于可逆性缺血损伤变为不可逆性损伤的细胞事件，举出一些目前的观点。
3. 冠状动脉阻塞后，什么是梗死危险的区域，什么是梗死的大小？

复习题（进修生用）

1. 描述目前理解的动脉粥样变化过程的梗概。
2. 急性心肌梗死的触发因素，以及它们的病理基础是什么？
3. “钙的超负荷在心肌梗死中引起坏死”。对此假说提出评论意见。
4. 在病人急性心肌梗死症状开始以后，有关的细胞内蛋白质释放的型式（作为时间的函数）是什么？涉及的机制为何？
5. 描述急性心肌梗死早期阶段的典型心电图变化，并简述这些变化来源的梗概。
6. 梗死后再构型作用（Postinfact remodeling）的基础是什么？其可能的后果为何？
7. 区别梗死后舒张期和收缩期心力衰竭。

参考文献

1. Cittadini A, Grossman JD, Katz SE, et al. Growth hormone attenuates LV remodeling and improves cardiac function in rats with large myocardial infarction [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:12A.
2. Cooke JP, Tsao PS. Arginine: a new therapy for atherosclerosis. *Circulation* 1997;95:311–312.

3. Cross HR, Radda GK, Clarke K. The role of Na⁺/K⁺ ATPase activity during low flow ischemia in preventing myocardial injury: a ^{31}P, ^{23}Na and ^{87}Rb NMR spectroscopic study. *Magn Reson Med* 1995;34:673–685.
4. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring—the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. *Br Heart J* 1985;53:363–373.
5. de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T and CK-MB_{mass} in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995;92:3401–3407.
6. Dzau VJ, Gibbons GH, Pratt RE. Molecular mechanisms of vascular renin-angiotensin system in myointimal hyperplasia. *Hypertension* 1991;18(suppl II):100–105.
7. Fliss H, Gattinger D. Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium. *Circ Res* 1996;79: 949–956.
8. Frielingsdorf J, Seiler C, Kaufmann P, et al. Normalisation of abnormal coronary vasomotion by calcium antagonists in patients with hypertension. *Circulation* 1996;93:1380–1387.
9. Frink RJ, Rooney PA, Trowbridge JO, Rose JP. Coronary thrombosis and platelet/fibrin microemboli in death associated with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1988;59:196–200.
10. Hayashida W, Horiuchi M, Zhang L, Dzau VJ. Expression of p53 and Bax genes are induced in the ischemia-reperfused rat ventricle: potential roles in myocardial apoptosis. *Circulation* 1996;94(suppl I):1–225.
11. Hearse DJ, Yellon DM. Why are we still in doubt about infarct size limitation? The experimentalist's viewpoint. In: Hearse DJ, Yellon DM (eds). *Therapeutic Approaches to Myocardial Infarct Size Limitation.* New York: Raven, 1984;17–41.
12. Heitzer T, Just H, Münzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996;94:6–9.
13. Higgins CB. Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging in ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:150–151.
14. Isobe M, Nagai R, Yamaoki K, et al. Quantification of myocardial infarct size after coronary reperfusion by serum cardiac myosin light chain II in conscious dogs. *Circ Res* 1989;65:684–694.
15. James TN. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. From postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. *Circulation* 1994;90:556–573.
16. Jennings RB, Reimer KA, Steenbergen C. Myocardial ischemia revisited. The osmolar load, membrane damage, and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18:769–780.
17. King LM, Boucher F, Opie LH. Coronary flow and glucose delivery as determinants of contracture in the ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:701–720.
18. Laperche T, Steg G, Dehoux M, et al. A study of biochemical markers of reperfusion early after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:2079–2086.
19. Lubbe WH, Podzuweit T, Opie LH. Potential arrhythmogenic role of cyclic adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload: implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phospodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1622–1633.
20. Lucchesi BR, Romson JL, Jolly SR. Do leukocytes influence infarct size? In: Hearse DJ, Yellon DM (eds). *Therapeutic Approaches to Myocardial Infarct Size Limitation.* New York: Raven, 1984; 219–248.
21. Misao J, Hayakawa Y, Ohno M, et al. Expression of bcl-2 protein, an inhibitor of apoptosis and Bax, an accelerator of apoptosis, in ventricular myocytes of human hearts with myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1506–1512.
22. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:809–813.
23. Opie LH. The multifarious spectrum of ischemic left ventricular dysfunction: relevance of new ischemic syndromes. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:2403–2414.
24. Owen P, Dennis S, Opie LH. Glucose flux rate regulates onset of ischemic contracture in globally underperfused rat hearts. *Circ Res* 1990;66:344–354.
25. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:561–566.
26. Reimer KA, Lower JE, Rasmussen MM, Jenkins RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. I. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977;56: 786–794.
27. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease. A Textbook of Car-*

diovascular Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1997;1105–1125.

28. Schaper W, Binz K, Sass S, Winkler B. Influence of collateral blood flow and of variations in MVO2 on tissue-ATP content in ischemic and infarcted myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:19–37.
29. Sebbag L, Reimer KA, Jennings RB. Elimination of glycolytically-derived ATP markedly accelerates the onset of transmural cell death during myocardial ischemia in vivo in dogs [Abstract]. *Circulation* 1996;94(suppl I):1–367.
30. Tofler GH, Stone PH, Maclure M, et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (the MILIS Study). *Am J Cardiol* 1990;66:22–27.
31. Weiss J, Hiltbrand B. Functional compartmentation of glycolytic versus oxidative metabolism in isolated rabbit heart. *J Clin Invest* 1985;75:436–447.
32. Wesbey G, Higgins CB, Lanzer P, et al. Imaging and characterization of acute myocardial infarction in vivo by gated nuclear magnetic resonance. *Circulation* 1984;69:125–130.
33. Yamagishi H, Kim S, Nishikimi T, et al. Contribution of cardiac renin-angiotensin system to ventricular remodelling in myocardial-infarcted rats. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:1369–1380.
34. Yusuf S, Ramsdale D, Peto R, et al. Early intravenous atenolol treatment in suspected acute myocardial infarction: preliminary report of a randomized trial. *Lancet* 1980;2:273–276.
35. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager W, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991;84:1984–1992.

第 19 章

心肌再灌流：新的缺血综合征

短暂的冠状动脉阻塞，在缺血区域，可引起长时间的心肌功能的抑制。

G. R. Heyndrickx et al., 1975

心肌再灌流，已经不再只是实验室内应用了。现在实践中的心脏病学家，在冠状动脉梗死以后，利用溶栓药物，例如链激酶（streptokinase）或组织纤溶酶原激活物（tissue plasminogen activator）(tPA)，已经用于心肌再灌流。利用再灌流，虽得到有希望的结果，然而临床学家们已经发现，其后果并不像预期的那样好。所以，有时甚至在早期恢复血流，也会使心肌功能发生暂时性抑制，这种现象曾命名为“震昏的”心肌（“stunned” myocardium）(Braunwald and kloner, 1982)。实验学家们很久就深切注意到，对缺血的心肌重新建立血流以后，可以诱发一系列事件，它们本应该晚期发生或完全不发生的（Hearse et al, 1975; Jennings et al, 1960; Opie, 1989)。这一系列事件，包括再灌流心率不整，震昏现象（stunning)、微血管损伤以及虽然进行了再灌流，但严

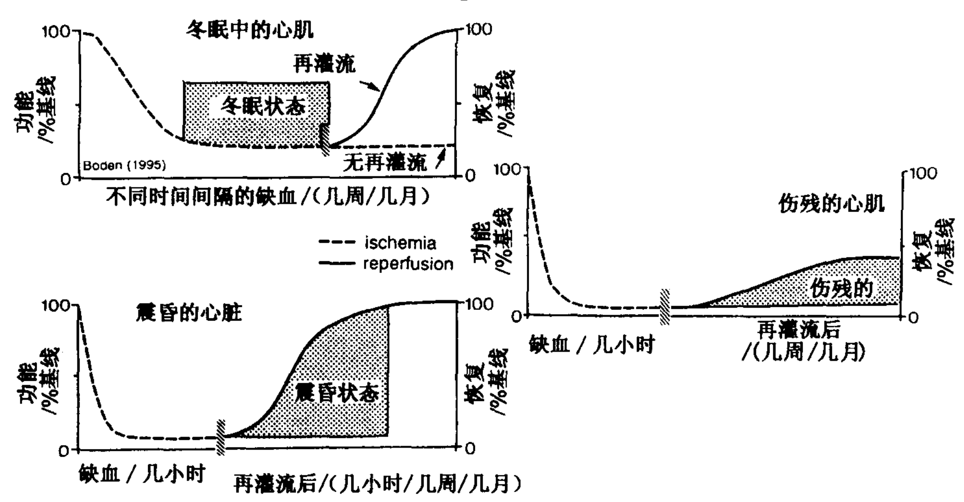


图 19-1 冬眠、震昏和伤残。在冬眠的心脏，功能的慢性抑制可因血管重建而缓解，在震昏的心脏，机械性功能异常是再灌流引起的。在伤残的心肌，由于有长期的缺血引起的某些永久性损伤，所以恢复永远不会是完全的。经允许，根据 Boden et al.（1995）进行了修饰。

重损伤的细胞仍然加速死亡，就叫做再灌流损伤（reperfusion injury）（Opie，1989）。

新的缺血综合征(new ischemic syndromes) 是指缺血的新问题,包括震昏现象、冬眠(hibernation)和预先调节(preconditioning)(表 19-1)。这和经典的情况不同,后者包括心绞痛,不稳定的心绞痛和栓塞。震昏现象是指缺血后心肌功能的缺失(图 19-1)。冬眠是指严重冠状动脉病存在下，心室收缩不佳，但通过冠状动脉手术使血管再建后，即可醒觉的现象。预先调节是指可缓解缺血再灌流的严重性的一种保护状态。这是在前面发生了一次或多次短暂缺血,而且每一次都经过再灌流之后发生的。虽然有关预先调节作用的大量证据是在动物实验中发现的,但有越来越多的见证说明,人类也可以发生。

表 19-1　常规性缺血、震昏现象、冬眠现象和预先调节作用的特点

参数	常规性缺血	急性震昏	慢性震昏[a]	冬眠	预先调节
心肌功能	降低	降低	降低	降低	在反复缺血时受到前一次缺血的保护
冠状血流	严重降低	缺血后性；完全恢复	部分恢复	大部分降低或在静息时可能正常，在运动时可反复降低	短暂缺血→被完全再灌流→试验性缺血被再灌流
心肌能量代谢	降低：随着缺血的进展越来越严重	正常或过度	不明，但可能下降	相对于收缩降低可见下降	试验性缺血期 ATP 产生降低
持续时间	几分钟到数小时	几小时或几天	几天到几周，几月	几天到几月	保护作用持续几小时；可返回表现为“第二窗口”
后果	若严重缺血持续存在，可发生梗死	完全恢复	不完全恢复	血管重建后完全恢复	缺血后梗死大小减小；代理性损伤（surrogateDamage）减少
钙的代谢调节作用可能发生的变化	不足的糖酵解 ATP 以控制细胞钙并防止可逆性	钙离子超负荷和再灌流早期过度震荡	糖酵解 ATP 恰足以预防挛缩；ATP 需求慢性下调		除去重复的震昏以外，钙的作用来被阐明

[a]虽然延缓但仍有完成反复的潜力，这和受伤的心肌有区别。见图 19-1。

震昏的心肌

再灌流之后，并不是所有机械性恢复都可以很快地发生；完全恢复，所以在延缓几小时、几天甚至几周之久。因为心肌功能最终会发生恢复，所以在延缓的恢复期中，它是被震昏了（Braunwald and Kloner，1982）。1975 年，Heyndrickx 及其同事有了创新的

发现，犬心脏的局部缺血，虽然只发生 5 分钟，而随后出现的机械性功能的抑制却可持续 3 小时。而且，冠状动脉阻塞 15 分钟，随后出现的左室（LV）功能失调可持续超过 6 小时。这个现象的重要之点在于，短时间的缺血并不引起任何残留的坏死。缺血后功能的缺失，和以前阻塞血管中任何血流的削弱均无关系（Heyndrickx et al，1978）。

根据 Braunwald（1991）的综述，心肌震昏现象可在下述实验条件下发生：（1）在靠近坏死组织的区域；（2）在动脉部分狭窄存在下，心肌氧需求瞬时提高；（3）在具有 LV 肥大的运动中的犬，发生心内膜下缺血后，甚至无冠状动脉阻塞时；和（4）离体的心脏，全体缺血以后再灌流，或缺氧以后，再供氧。Braunwald 也注意到，舒张期功能失调是震昏现象的重要表现。

缺血的持续时间和震昏现象

如果没有坏死是震昏现象定义中的重要部分，正如 Bolli（1990，1992）所要求的那样，则这就很清楚地可以看出，缺血的时间越长和越严重，真正震昏现象起的作用越少，则长期损伤对梗死后功能失调所起的作用就越大。把严重缺血的持续时间从 30 分钟增加到 90 分钟，可引起有害的效应，例如进一步增加缺血后舒张压力，伴有组织全体和线粒体钙的显著增加（Ferrari et al.，1986）。这些观察可以解释，为什么犬在 1 小时的冠状动脉阻塞以后，进行 4 周的再灌流，并不能完全恢复（Lavallee et al.，1983）。这种逐渐和不完全类型的恢复，需要持续几天甚至几周，名曰伤残的心肌（maimed myocardium），它代表慢性震昏现象和不可逆性损伤的混合物，所以永远不会发生完全功能恢复（Boden et al，1995）。慢性震昏现象，恢复大大延迟，但最终可完全恢复，同时受伤的心肌大概也就消失了。与此相反，全部缺血并立即伴有完全可逆的震昏现象的典型缺血时间为 5～20 分钟（du Toit and Opie，1994；Heyndrickx et al.，1975）。

震昏现象的机制

在解释震昏现象的许多理论中，最合理的是关于胞质溶胶钙超负荷（图 19-2）和形成来源于氧的自由基。最合乎逻辑的是大概由于在缺血期间，腺苷和其他化合物的缺血，致使 ATP 的再合成延缓，是发生震昏的原因。不过，在短时间缺血之后，甚至没有 ATP 的减少，和磷酸肌酸也快速恢复时，仍然还有震昏现象（图 17-3）。

钙　震昏的心肌对于儿茶酚胺、多巴胺、异丙基肾上腺素（isoproterenol）、钙灌注、肾上腺素或期外收缩后的增强作用（postextrasystolic potentiation）等收缩能性刺激都可发生良好的反应，这说明，震昏现象代表缺少可利用的细胞外钙，或胞质网对钙的摄入发生衰竭，或收缩性蛋白对正常的钙浓度不能发生反应。在早期缺血后再灌流时测量胞质溶胶钙，显示钙水平的增加和震荡现象（图 19-3）（Brooks et al.，1995；Gao et al.，1995；Meissner and Morgan，1995）。关于震昏现象的概念应该是，内部胞质溶胶钙的超负荷，损伤收缩性装置，削弱其对钙的正常生理反应，所以发生机械性震昏现象（图 19-2）。

钙的来源可能是外部的，也可能是内部的。在再灌流早期，钙的摄入可由于钠-钙

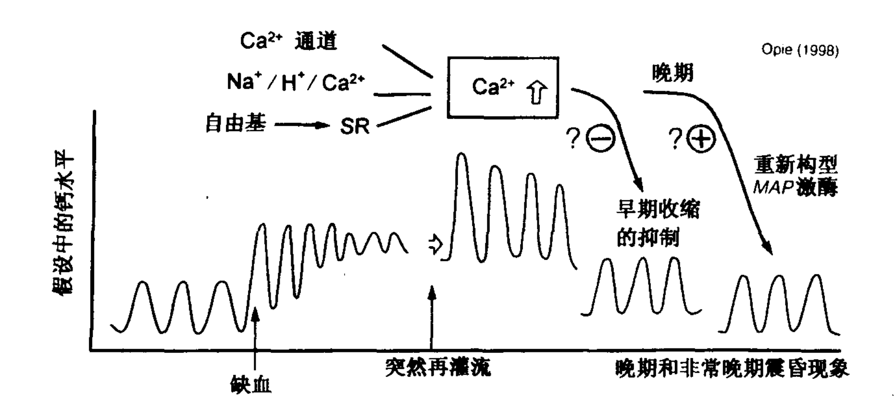


图 19-2 假设中的胞质溶胶钙水平。注意：胞质溶胶钙增加，在再灌流以后，引起早期震昏现象的作用，以及通过刺激的蛋白合成，在重新构型（remodeling）中所起的作用。蛋白合成的刺激可能是在MAP激酶（促分裂原蛋白激酶，mitogen-activated protein kinase）水平上发生的。$Na^+/H^+/Ca^{2+}$：钠/质子和钠/钙交换机制（参考 Myers et al.，1995）；SR：内质网。

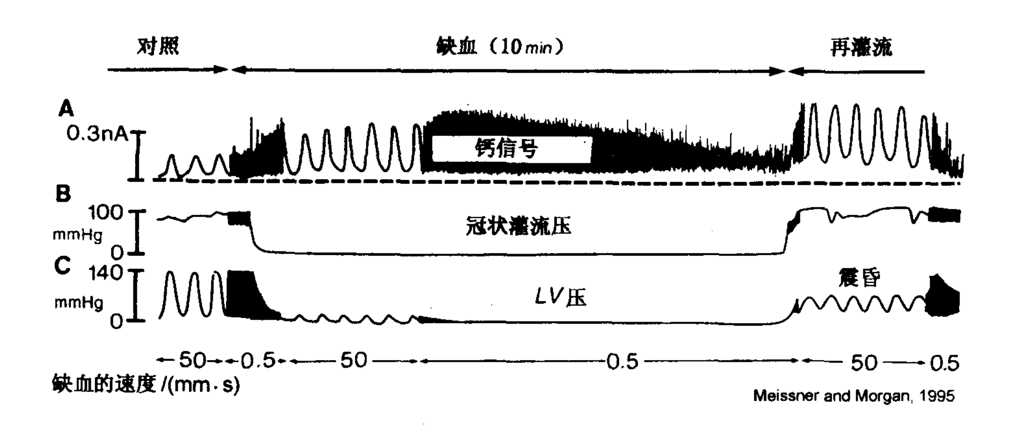


图 19-3 测量出来的胞质溶胶钙水平。严重缺血期间和以后发生的机械性衰竭，是否可以用胞质溶胶钙的改变进行解释？这些资料显示，当发生突然性缺血性 LV 衰竭（在 C 图中，LV 压力降低为 0）时，则钙信号（A）在降低之前，可见增加。对这个离体大鼠心脏标本所设计的缺血是使冠状灌流压突然下降为零（B）。在再灌流时，在胞质溶胶钙的震荡（calcium oscillations）之间也见解离现象（dissociation）。钙的震荡在再灌流时加重（A 的右侧图），这和 LV 收缩相反，后者是降低（下图的右侧部分），所以有机械性震昏现象。人们认为，过度钙振荡可损伤收缩性蛋白质。根据Meissner and Morgan（1995）复制，经作者及美国心脏学会允许。

交换作用，或来自通过 L-通道进入的钙（du Toit and Opie，1992）。钙进入或离开胞质网也很重要，这已经用摄入或释放机制的抑制因子所证明（du Toit and Opie，1994）。

有一个假设认为，过量的胞质溶胶钙的效应，可以区分为两个相：第一是发生损伤，第二是已经发生的损伤，引起心肌的功能失调。这就两阶段的钙模型（Opie，1991）。低收缩状态（hypocontractile state）的起源，根据阶段有所不同，所以治疗措施也不相同。在第一阶段，有假设认为，所有导致形成胞质溶胶钙的过程，包括形成自由基，都是有害的，而使用各种制剂，包括钙拮抗剂，以及 Na^+/H^+ 交换抑制因子，都

是有益的。在第二阶段，钙拮抗剂，例如β-肾上腺素能兴奋剂，对于刺激低收缩性的左室可能是有用的（Becker et al.，1986；Ito et al.，1987）。心脏外科医生们，在心搏停止（cardiac arrest）和冠状动脉搭桥手术（coronary bypass surgery）以后，利用低钙再灌流液，承认这个区别。以后，在手术后的早期，出现LV衰竭时，钙的灌注或β-兴奋剂，对保持心输出量是有益的。

重要的是，要把这里讲的胞质溶胶钙超负荷概念和以前关于再灌流阶段，大量钙的超负荷，导致细胞坏死的概念区分开来。毫无疑问的是，这种大量钙的超负荷是可以发生的，然而，大量的钙进入已经充分损伤的，并正处于死亡道路上的细胞，这已经没有重要意义了。因为这样的钙超负荷，对于在任何情况下都已注定要死亡的细胞，是一种致死加速机制（关于钙在致死性损伤中的作用问题，参考第18章）。本章介绍的暂时性胞质溶胶钙超负荷，具有不同的来源，包括胞质网摄入减少（可利用的ATP的不足）、从细胞排出的减少（仍然是由于ATP不足）、通过电压敏感通道的进入（这可以解释，在再灌流时，钙拮抗剂对震昏现象的抑制作用）、以及钠-钙交换的激活。这种早期可逆性的胞质溶胶钙超负荷，并不排除后期发生大量致死性超负荷的可能性，例如，在细胞膜已经损伤的时候（见第19章）。

自由基在震昏中的作用　自由基是一类具有高度活性的化学因子，它们与标准化合物的区别，在于其外轨道上具有未配对的电子。来源于氧的自由基，包括超氧化物自由基（superoxide radical·O^{2-}）（图19-4），在这里，黑点表示自由基，负电荷的符号代表获得的电子（超氧化物阴离子）。超氧化物阴离子有和过氧化氢发生反映，形成活性更强的羟基离子（-OH）的危险，它不带有电荷，因为在正常情况下，羟基携带负电荷，获得一个电子，形成一个中性化合物。而且这个化合物具有高度的活性。单线态氧（singlet oxygen）（表19-2），严格讲来，并不是自由基，但具有两个呈相反方向旋转的外层电子，这和其不稳定性有关。

表19-2　来源于氧的细胞毒性物质

$\cdot O^{2-}$	超氧化物阴离子自由基
H_2O_2	过氧化氢（不是自由基）
·OH	羟自由基
ROO·	脂质过氧化物自由基（R＝脂质链）
$^1O_2$	单线态氧（Singlet Oxygen）[a]
$ONOO^-$	过氧化亚硝酸盐（Peroxynitrite）

[a]在单线态氧中，两个外层电子占据同一个轨道，以相反的方式旋转，故不稳定。形成单线态氧的一个机制是在光敏化剂，如玫瑰红（rose bengal）存在下，光对分子氧的激活作用。人们提出的另一种机制是通过超氧化物歧化作用（superoxide dismutation）形成的。

膜的多饱和类脂（polyunsaturated lipids）的过氧化作用（peroxidation）（Meerson et al，1982）可由自由基的形成所引起，可与再灌流性损伤有关系（表19-3）。防护类脂过氧化作用的关键酶是谷胱甘肽还原酶（glutathione reductase），它利用还原的谷胱甘肽，对膜类脂提供H，从而使后者保持还原状态。一旦膜被类脂过氧化作用所损伤，就

会引起通透性的增加。

表 19-3 自由基的形成：某些基本反应式

1. O_2 还原为 H_20

$O_2 + e^- \rightarrow \cdot O_2^-$（超氧化物自由基）

$\cdot O_2^- + e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$（过氧化氢）

$\cdot O_2^- + H_2O_2 + H^+ \rightarrow O_2 + H_2O + \cdot OH$（$\cdot OH$ = 羟基自由基）

$\cdot OH + e^- + H^+ \rightarrow H_2O$

2. 与铁有关的反应

A、$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + \cdot OH + OH^-$（Fenton 反应）

B、$Fe^{3+} + \cdot O_2^- \rightarrow Fe^{2+} + O_2$

C、$\cdot O_2^- + H_2O_2 \xrightarrow[\text{触酶}]{Fe} O_2 + \cdot OH + OH^-$（Haber-Weiss 反应）

3. 脂质过氧化作用

起始：脂质—H + $\cdot OH \rightarrow H_2O$ + 脂质·

脂质· + $O_2 \rightarrow$ 脂质 OO·

传递：脂质 OO· + 脂质—H → 脂质 - OOH + 脂质·

终止：脂质· + 脂质· → 脂质 - 脂质

4. 黄嘌呤氧化酶（xanthine oxidase）（XO）反应[a]

ATP → 腺苷 → 黄嘌呤

黄嘌呤 + $H_2O + 2O_2 \xrightarrow{XO}$ 尿酸 + $2 \cdot O^{2-} + 2H^+$

[a]在人类心肌未发现黄嘌呤氧化酶，但它可能存在于血管内皮细胞（有待证明）。

表 19-4 自然存在的自由基防御系统

1. 超氧化物歧化酶

$2 \cdot O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$

2. 过氧化酶（触酶）

$2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$

3. 谷胱甘过氧化物酶（glutathione peroxidase）

2GSH + 脂质—OOH → GSSG + 脂质 - OH + H_2O

$2GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2H_2O$

4. 非酶类清道夫因子

α-生育醇（维生素 E）

β-胡萝卜素

维生素 A

抗坏血酶（维生素 C）

硫氢基

硫醚化合物（thioether compounds）

抗氧化剂防御机制（antioxidant defense mechanisms） 是自然发生的，对自由基的形成具有防护作用（图 19-4，表 19-4）。当这些机制被制时，自由基的有害作用就变为明显。在这种情况下，合理的治疗是利用具有自由基清道夫（free radical scavengers）作

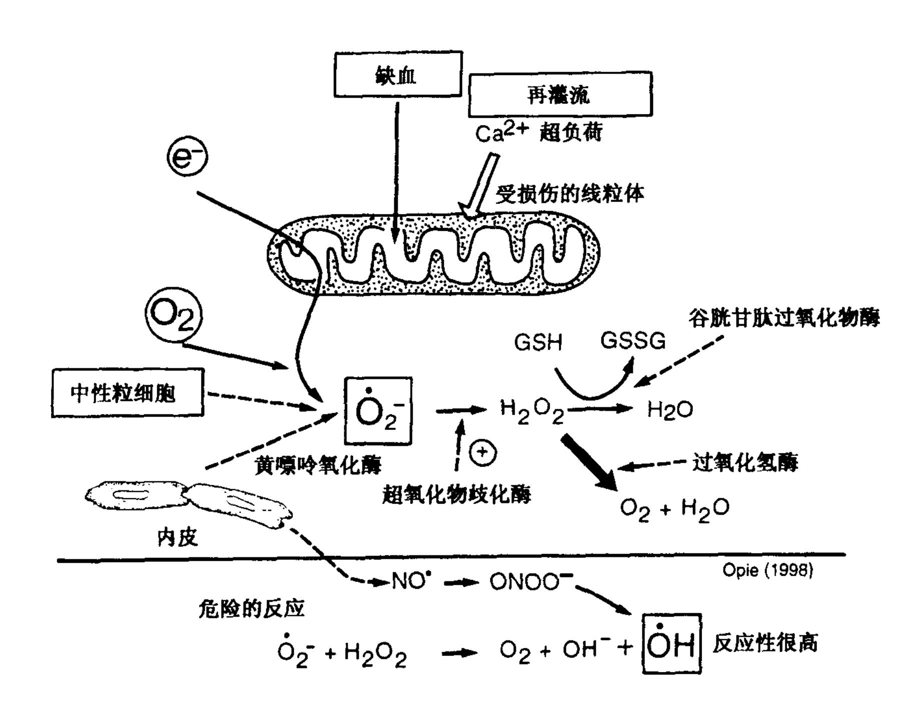


图 19-4 产生氧自由基的通路。尤其是超氧化自由基（$\cdot O^{2-}$）和羟基离子（·OH）。GSH：还原型谷胱苷肽；GSSG：氧化型谷胱苷肽。注意：从氧化氮（·NO）形成过氧化亚硝酸盐(peroxynitrite)。

用的化合物，去除过剩的自由基(Ambrosio et al, 1987)。到目前为止，利用这类药物进行临床实验尚未成功，这使心脏病学家对自由基的兴趣大为降低。与此相反，人们越来越认为，抗氧化剂对保护内皮并延缓动脉粥样化方面，具有防御作用(见第 18 章)。

钙和自由基的相互作用 应当认为，钙和自由基的形成没有关系（Bolli，1992）。然而，钙介导的和自由基介导的损伤反应却是相互作用的（图 9-5）。合理的概念应当是，自由基的形成可通过各种机制增加胞质溶胶钙，包括：作用于膜的磷脂，伴有胞质溶胶钙增加，线粒体产生自由基，伴有线粒体损伤，对于钙超负荷对 ATP 缺乏的作用，具有重加或平行的效应，以及激活肌质网钙释放通道，伴有钙释放的促进。自由基也可以：①抑制肌质网对钙的摄取；②抑制钠泵；③Na^+/Ca^{2+} 交换；和④降低钙电流灭活的速率（Opie，1991）。尽管有这些重要的观察，无论用钙拮抗剂，或用自由基清道夫进行治疗，在病人中，仍有待证明，这是一种减低震昏现象的办法。

在临床方面的震昏现象

心绞痛后舒张衰竭 虽然几个世纪以来，已经知道，停止劳力，可使心绞痛恢复，但最近的工作证明，心肌的机械性恢复也有延缓。例如，在诱发起搏诱导的心绞痛(pacing-induced angina)之后，可见 LV 舒张末期压力增加，和心肌变硬，伴有 LV 壁变薄速率的延缓（Bourdillon et al.，1983）。同样地，局部心壁动作异常，在踏车运动试验（treadmill exercise test）之后，至少可持续 30 分钟（Kloner et al.，1991）。

搭桥手术　在另一种缺血后的临床情况下，搭桥手术（bypass surgery）似可促进舒张功能异常，LV 舒张期室腔变硬（McKenney et al.，1994）。在更为严重的病例，心室功能的损害也可以是收缩期的，伴有临床的心力衰竭，对收缩能性刺激可发生反应。

溶栓后慢性震昏现象　在溶栓后的病人中，可见功能恢复的延缓（可达几天或几周）。这种慢性震昏现象，可能是长期震昏和心室再构建，以及尚未完全了解的，动脉打开的有益作用的，复杂的混合表现。这种慢性震昏现象的发生机制尚不清楚，然而，蛋白质合成的变化，可能涉及促分裂原活化蛋白（mitogen-activated protein）（MAP）激酶（kinase），这是一个钙激活的，生长的调节因子。

治疗方案尚不明确。因为根据定义，震昏现象是一过性的。有一个争辩认为，治疗一个自我痊愈的状态是没有必要的。在发现了反复的震昏可引起冬眠现象（Shen and Vatner，1995），并从而 LV 衰竭以后，这个争辩已日益不被接受。根据钙在震昏中起作用的假设，利用钙拮抗剂 nisoldipine 进行的小规模的试验，是很有前途的（Sheiban et al.，1997）。nisoldipine 是在通过初级血管形成术（primary angioplasty）进行再灌流时开始使用的，同时还联合使用了血管紧张肽-转换酶（ACE）抑制因子。根据动物实验，在再灌流时，而不是再灌流后给与镁，也有保护作用（du Toit and Opie，1992）。尽管在溶栓后静脉给镁，在一次大规模试验中，为阴性结果（ISIS-4，1995），然而时间的选择是最为重要的，而且现已着手进一步实验，早期给镁，并选择处于高危险中的病例（Antman，1995；Antman et al.，1996）。

所有这些临床观察，都证明了“缺血并不简单”这句话是对的，甚至在缺血事件已经过去以后，仍可引起机械活性的损伤。

再灌流损伤的其他方面

再灌流心律不齐

在实验方面，再灌流开始后，几秒种内就可以发生再灌流性心律不齐。和震昏现象的情况一样，对心律不齐主要有两种学说，即过度的胞质溶胶钙和自由基的形成。豚鼠乳头肌长时间（30 min）或严重缺氧，可见舒张期张力缓慢稳定地增加，即缺氧性挛缩，随后就有自动的再充氧作用（Opie，1989）。有理由认为，这是由于缺氧后钙的增加，引起心律不齐（心律不齐原性钙增加，arrhythmogenic increase in calcium）（Brooks et al.，1995；Gao et al.，1995；Opie and Coetzee，1988；Saman et al.，1988）。

在再灌流早期，进行直接测量，显示胞质溶胶钙的明显的震荡现象（oscillation）（Meissner and Morgan，1995）。再灌流时，恢复其 ATP，必定可对钙的过度再循环提供能量。其结果是延缓的后去极化作用（afterdepolarization）的特异性电生理现象，这大概可以解释某些类型的再灌流性心律不齐（Opie and Coetzee，1988）。钙的过度循环，可反复地激发一过性内向电流，导致心室自主启动（automaticity，或译自主性）（Coetzee and Opie，1987）。值得注意的是，对钙排出和进入胞质网的运动具有抑制作用的因子，可以缓解再灌流性心律不齐（du Toit and Opie，1994）。

缺血和心律不齐的持续时间　在再灌流性心律不齐的发病率和缺血的可逆性程度之间，有一种关系。在死亡细胞，不发生再灌流性心律不齐（Corr and Witkowski, 1983；Manning and Hearse, 1984）。这个概念和下述意见是相一致的，即胞质溶胶钙的再循环，需要ATP形式的能量，这至少是发生某些类型的再灌流性心律不齐的原因。再灌流性心律不齐的发病率呈钟形曲线，发病的高峰出现于缺血持续5～20min的时候。在此以后，发病率降低（Manning and Hearse, 1984），这大概是由于ATP储备耗尽，钙离子不能再循环的缘故。

缺血的严重程度　关于缺血性损伤的严重程度，对随后再灌流性损伤的影响问题，现仍知之甚少。心律的增加，增加缺血性损伤的严重程度（Schaper et al.，1987），也增加再灌流性心律不齐的发病率（Lederman et al.，1987）。已知有两种药物可以减低心律，这就是β-阻滞剂propranolol和钙拮抗剂硫氮酮（diltiazem）。propranolol降低再灌流钙摄入（Miyazawa, 1986），硫氮酮可减少再灌流心律不齐（Tosaki and Hearse, 1987）。所以，看来，缺血的严重程度，是决定再灌流心律不齐严重程度的一个因素，而且也和其他方面的再灌流损伤有关系。

再灌流的速度　在实验方面，突然再灌流，而不是逐渐的再灌，常伴有更大程度的再灌流损伤。在病人方面，通过溶栓作用进行再灌流是较慢的，需要许多分钟，而不是像许多动物实验那样，在几秒种内进行。这个差别可以解释再灌流损伤的某些方面，例如，为什么心律不齐，人类比动物发生较少。在一过性严重的冠状动脉痉挛，快速缓解痉挛会很快发生，可能引起再灌性室性心律不齐。

微血管损伤和无再流通现象

无再流通（no-reflow）现象是指，解除了冠状动脉血管阻塞以后，并不能导致冠状血流的恢复（Bernier et al.，1986），或早期完成再灌流以后，随后又发生血流停止（Maes et al.，1995）。很明显，无再流通现象可消除再灌流的有益作用。对于无再流通现象，有两种可能的解释。第一，微血管损伤可导致内皮细胞水肿，第二心肌的缺血性挛缩，可压挤冠状动脉，妨碍正常血流。微血管损伤也可减低血管扩张性物质，例如，氧化氮从内皮的产生（见图19-5）。而且，内皮损伤还可以去掉血小板堵塞和中性粒细胞附着的因子（Forman et al.，1989）。至少某些微血管损伤是由自由基引起的，可利用自由基清道夫减轻其损伤（Badylak et al.，1987）。对于自由基的形成及损伤内皮的机制，有一种意见认为，中性粒细胞重新进入缺血区域，伴有对内皮的损伤。其最终结局是血小板被激活，引起无再流通现象（Forde and Fitzgerald, 1997）。

泵后综合征（postpump syndrome），细胞因子和中性粒细胞

虽然大部分病人在心肺短路（Cardiopulmonary bypass）手术以后，都得到很好恢复，但有些病人可有广泛的炎性反应，人们认为这是由于各种细胞激活所引起的，其中包括单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞和T细胞。这些细胞释放细胞因子，例如肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor）（TNF）和白细胞介素（interleukins）（IL）。有一种白细

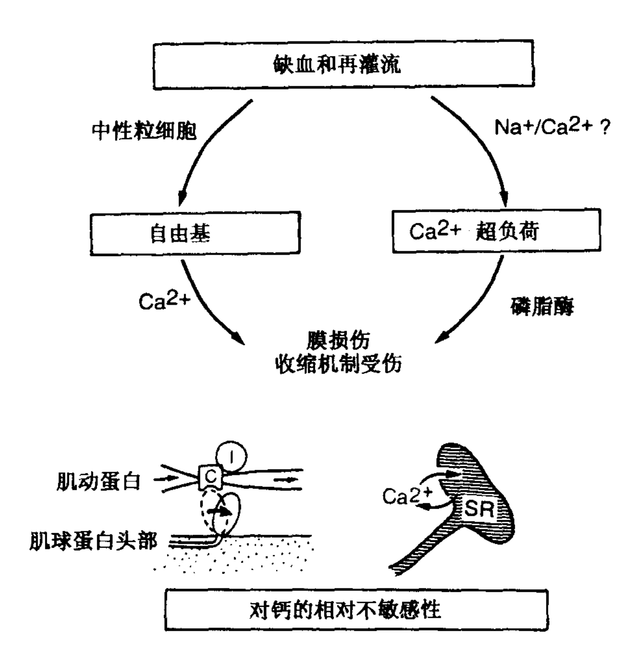


图 19-5　再灌流损伤的两个主要机制：自由基的形成和钙超负荷。 本图对这两个显然矛盾的假设进行协调，显示自由基和钙超负荷在引起膜损伤和收缩机制对钙的相对不敏感性（negattive calcium insensifivity）中的联合作用（左图肌动蛋白肌球蛋白相互作用，右图肌质图）。经美国心脏学会允许，根据 Opie（1989）。

胞介素 IL-8 是中性粒细胞激活因子，在心肺短路时，在心肌中可对它的信使 RNA 发生诱导作用（Burns et al.，1995）。中性粒细胞被吸引到损伤区域，滚动并附着于损伤的内皮上，随后或进入血液，或穿过内皮而游走，这整个过程名曰中性粒细胞交通（neutrophil trafficking）作用。中性粒细胞的附着是由内皮表面受体所促进的，例如选择蛋白（relectins）和细胞间黏附分子（intracellular adhesion molecules），它们和中性粒细胞表面发生反应。一旦进入血管间质以后，中性粒细胞被激活，释放伤害性自由基和白细胞三烯（leukotrienes）。有意见认为，这种中性粒细胞交通作用，可促进手术后心肌损伤和全身性损伤（Menasché et al.，1995）。

细胞加速死亡

再灌流损伤和细胞死亡的实验原型（prototype）是由 Jennings 及其同事做的（1960）。他们发现，冠状动脉再灌流时，可见组织钙水平大量增加，伴有收缩带外观和线粒体内致密小体（大概是磷酸钙的沉淀）。当冠状动脉阻滞被保持时，这些变化的出现大大延缓。他们认为，再灌流导致钙通过缺血期受伤的肌纤维膜，摄入胞质溶胶，伴有胞质溶胶的超负荷，随后出现线粒体钙过剩，线粒体产生 ATP 的能力受损伤（Jennings and Ganote，1976）。这些反应，可以解释与再灌流有关的细胞加速坏死，他们认为，再灌流时细胞的加速死亡只限于那些因致命性缺血而严重受伤的细胞（见图18-6），

若是缺血继续存在，而不进行再灌流，这些细胞终归要死亡的。根据这个意见，再灌流只是加速，但并不引起细胞死亡。

再灌流可使基因 P53 和 Bax 发生上调作用（upregulation，正调），这些都是肿瘤抑制基因，是促进细胞凋亡的因子（Hayashida et al.，1996）。再灌流在降低缺血性细胞凋亡方面，具有保护作用，但是却可出现加速其他细胞凋亡的怪现象，这些细胞可能就是已经注定要死亡的细胞（Fliss and Gattinger，1996）。然而，若缺血性细胞坏死和细胞凋亡是两种不同的过程，若细胞凋亡更为特异性地伴随再灌流发生，则很难避免做出的结论是，再灌流引起某些细胞的死亡，这些细胞本来是可以存活的。

冬眠现象和慢性左室功能失调

震昏现象是再灌流引起的，而冬眠现象可被血管重建（revascularization）作用所纠正。冬眠（hibernation）现象是一种慢性临床状态，在严重冠状血管病的存在时，但不见其他明显的原因，例如同时存在的心绞痛或心肌梗死时，一部分心肌不能正常收缩(收缩性功能失调)，但对血管再建发生反应，可改善心肌的机械功能。冬眠现象最初的表述是 Rahimtoola（1985，1989）提出的："这是由于冠状血流减少，在静息状态下，心肌和 LV 功能持续性减弱，若是通过改进血流，和/或减少需求，使心肌氧供应/氧需求关系，发生有利的变化，则这种现象可以部分地，或完全恢复正常。"其中一个值得注意的发现是，尽管有严重的冠状血管病，静息状态下的血流减少却只是中度或有限度的减少。在任何情况下，血流的减少，并没有低到足以引起心肌永久性损伤的程度，因为若发生永久性损伤，血管重建之后，也不能恢复。

冬眠现象的机制

冬眠现象对已经有的缺血的定义提出了有趣的挑战。一方面，血流对于正常的收缩能力是"太少"了，尤其是在心动过速的时候（Shen and Vatner，1995），这甚至可以认为，这是慢性缺血。另一方面，缺血的程度是轻的，足可被收缩能力的降低所代偿，从而任何代谢损伤都停止了，从而事实上这里并不存在真正的缺血，至少并没有 Heusch 及其同事（Schulz et al.，1993）所描述的急性冬眠模型中的缺血。

现在起主导作用的假设认为，这里发生了代谢的下调作用（downregulation），其主要变化是收缩活性受到抑制（Rahimtoola.，1985），可能还伴有全身性代谢活性降低，正像对脑和肝细胞所描述的那样（Hochachka et al.，1996）。这后一种观点认为，对慢性缺氧发生反应，这里不但有短期的防御机制，而且也有长期的挽救措施，以保护有限的能源。另外一个重要的意见可以解释，在静息状态下，心肌血流为什么会正常，或接近正常（见图 19-6）。严重的冠状动脉病伴有反复间歇性并常常是静寂的缺血，引起反复发生的震昏现象，这些反应叠加起来，可转变为 LV 功能慢性损害（Shen and Vatner，1995；Vanoverschelde et al.，1993）。或者，具有明显正常的冠状血流和收缩减少的心肌区段，可能代表发生了再构型的心肌（Sun et al.，1996）。

不幸的是，这些矛盾不能用动物模型解决，没有哪一种动物模型可以成功地复制人

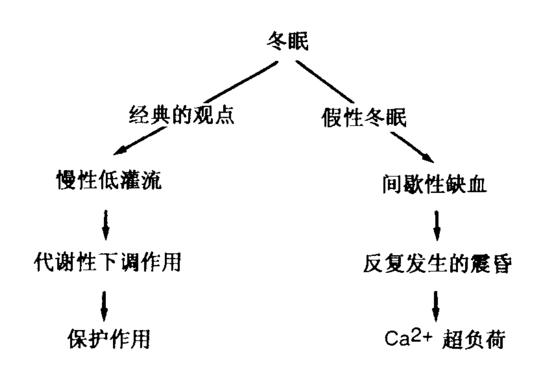


图 19-6　冬眠现象的争论。经典的观点认为，冬眠现象伴有冬眠的心肌发生低灌流作用（hypoperfusion）。另一修正的观点的观点认为，间歇性缺血引起反复发生的震昏现象。为了清楚，后者被命名为"假性冬眠（pseudohibernation）现象"，其表现与冬眠相似。

类的情况。然而，在任何情况下，无论是什么机制起作用，在成功的冠状动脉再建以后，冬眠的区段会"醒来"，这可能很快发生（Ferrari et al.，1994），或需要过一些时候，如几个月以后发生（Rahimtoola，1989；Vanoverschelde et al.，1993）。经过长期的延缓才发生恢复的现象，可能系因为有些冬眠的心肌区域产生了胎儿表型，作为挽救措施的一部分。

冬眠现象的临床意义

假若低收缩性的心肌仍然是活的，并能对血管重建发生反应，则对严重冠状动脉病人，有可能改善其 LV 功能，从而缓解症状，并改善其预后。所以，现在人们正在积极找寻发生冬眠现象时仍有活性的心肌（Iskandrian et al.，1996）。

心肌生存力　在检测生存力的各种放射性核素方法（图 19-7）中，正电子发射断层显像术（positron emission tomography）（PET），常被认为是手术前检测冬眠现象的代谢标准法（Brunken and Armbrecht，1990；Uren and Camici，1992；Vanoverschelde et al.，1993）。生存力是由一个错配图式（mismatch pattern）指示的，此时标记的脱氧葡萄糖的组织信号，相对于冠状血流，可见增加，而在静息状态时，冠状血流或低于正常，或甚至是正常的（见图 11-21）。检测生存力的其他方法，包括对 dobutamine 的正性收缩能反应（Mercier et al.，1982），这是用超声波心动描记或正性重新分布铊扫描（positive redistribution thallium scan）来显示的（Boden et al.，1996）。铊是被存活细胞的钠泵摄入的。当对 PET、铊 SPECT（单光子发射计算机断层显像，single-photon emission computed tomography）、和 dobutamine 超声波心动描记进行比较时，它们显示某些相同的结果，其中铊是敏感性最低的（Bonow，1996）。在有严重冠状血管疾病时，dobutamine 需要充分的血流，以维持 β-肾上腺能诱导的收缩，所以比起代谢性指示因子如 PET，其检测存活力的能力较低。

未发生过梗死的冬眠现象　在梗死后的早期，冬眠现象特别多见，在一个研究系

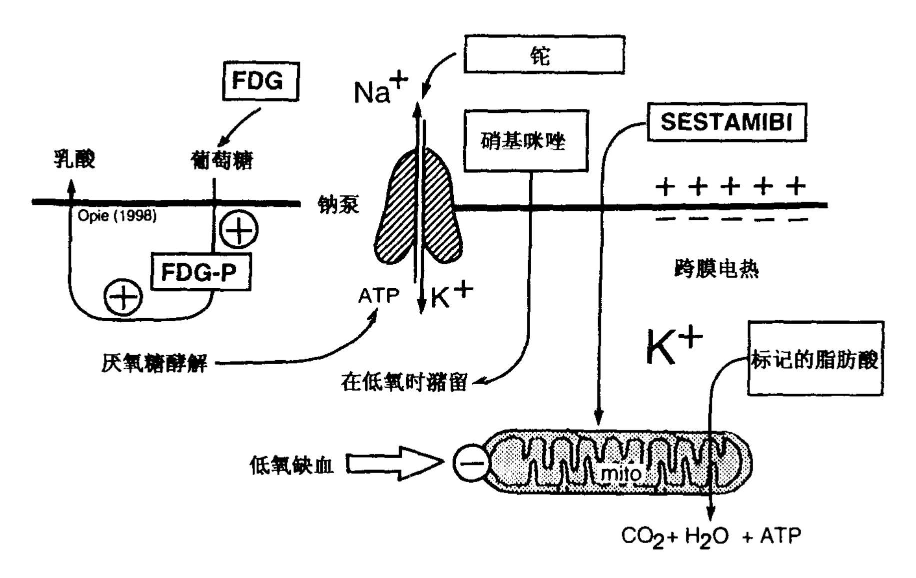


图 19-7 心肌的存活力及其示踪物质。不同的放射性核素示踪物质可对缺血代谢进行追踪。本图显示铊的再分布或再注射技术。FDG：氟光脱氧葡萄糖（fluorodeoxyglucose）（FDG）；FDG-P：磷酸化的 FDG。

列中，在 PET 描述中显示错配图式的病人 >40%（Adams et al.，1996）。与此相反，比较更为少见的是，冬眠现象也见于精心选出的病人，他们具有重复发作的心绞痛，但以前没有心肌梗死（Vanoverschelde et al.，1993）。这些病人显示冬眠现象的主要判断标准，就是在血管重建以后，功能不佳的心肌区段可见恢复。恢复最好的区段中的血流只是发生了轻度减少。然而，在冬眠区段中，使人吃惊的严重组织学变化，使人们提出了和心绞痛相一致的、间歇性严重缺血的问题。间歇性缺血的问题使人们提出一种观点，认为重复发生的震昏现象可引起冬眠现象，这正像实验方面支持的那样（Shen and Vatner，1995）。

废弃（Disuse，或失用）性萎缩和表型变化　心室解除负荷，可引起心肌细胞的皱缩，以及胶原和纤维母细胞的蓄积（Kent et al.，1985）。某些变化，例如肌原纤维的丢失，是某些冬眠的区段常见的组织学变化（Vanoverschelde et al.，1993），也是废弃（或失用）性萎缩的常见变化。一个简单的假设是，在持续性冬眠状态下，收缩的缺少。可导致失用性萎缩。除此以外，对一个未知的信号发生反应，可能逆转为胎儿的“降了级的”（“downgraded”）表型，伴有向正常表型恢复的延缓（Vanoverschelde et al.，1993）。这个表型具有分比较差的肌原纤维，伴有小的线粒体、严重减少的收缩性纤维、肌质网含量减少和糖原的增加，这种联合变化说明，这是一种适应作用，提供增加了的能量储备，减少机械收缩（降了级的肌原纤维）。

冬眠的变化范围　现在已经清楚，冬眠现象可以涵盖不同的情况：从血管重建时在手术台上立即恢复功能的情况（Ferrari et al.，1996），到另一种情况，即表现为机械功能恢复大大延缓和明显的组织学变化（Vanoverschelde et al.，1993）。不同的观察者，利用不同的技术，看来是在同一个冬眠标题下，描述的是不同的情况，这实际上它们不是一种统一的情况，但具有另外的变化范围或情况。冬眠现象可涵盖从急性到慢性冬

眠，以及从收缩结构的快速恢复到缓慢的恢复。

预先调节作用：缺血状态的潜在调节因子

多次重复性缺血发作，会产生累积性损伤，而较少的发作，或甚至一次性时间很短的缺血发作，随后充分的再灌流，却可引起预先调节作用（图 19-8）。当预先调节作用发生时，对心肌随后更大的缺血性损害，具有保护作用使发生梗死的威胁降低（Murry et al.，1986，Schott et al.，1990）。此外，还有其他的代理反映（原文为"surrogates"，暂译为"代理或替代"反应，——译者注）也是成功的预先调节作用，例如降低的缺血后震昏现象（Asimakis et al.，1994），或较少的再灌流心律不齐（Lawson and Downey，1993）。虽然典型的预先调节作用是由一次或多次性缺血，随后每一次都发生再灌流引起的，但是也有不同的形式。首先，缺血性预先调节作用可以通过冠状动脉部分阻塞而发生（而不是全部），并且没有间歇性再灌流（Koning et al.，1994），这可以解释，Harris 的模型。在他的实验中，冠状动脉结扎是分两个阶段进行的。这比在同样解剖大小的区域发生一次性阻塞时，较少发生致命性心律不齐。这个发现提出了下面的可能性：若是心肌梗死是以断断续续（原文："stuttering"，"结结巴巴"——译者注）的方式起始的，则其严重程度要比预期的低。另一个与典型的预先调节作用不同的形式是，缺血中的预先调节作用（intraischemic preconditioning），这时起始的短暂无血流性缺血，可增加心肌对随后没有任何再灌流介入的低血流缺血的耐受性，（图 19-9）（Ferrari et al.，1996；Schulz et al.，1995）。其他的不同形式是预先调节作用可发生于一过性强有力的 β-肾上腺素能刺激之后（Asimakis et al.，1994），或发生于钙的缺失和再充满的周期性循环之后（Miyawaki et al.，1996）所以，预先调节作用是可由更多的刺激引起的，比原来理解的要多。虽然预先调节作用对随后发生缺血的保护效应一般只限于 2 h，

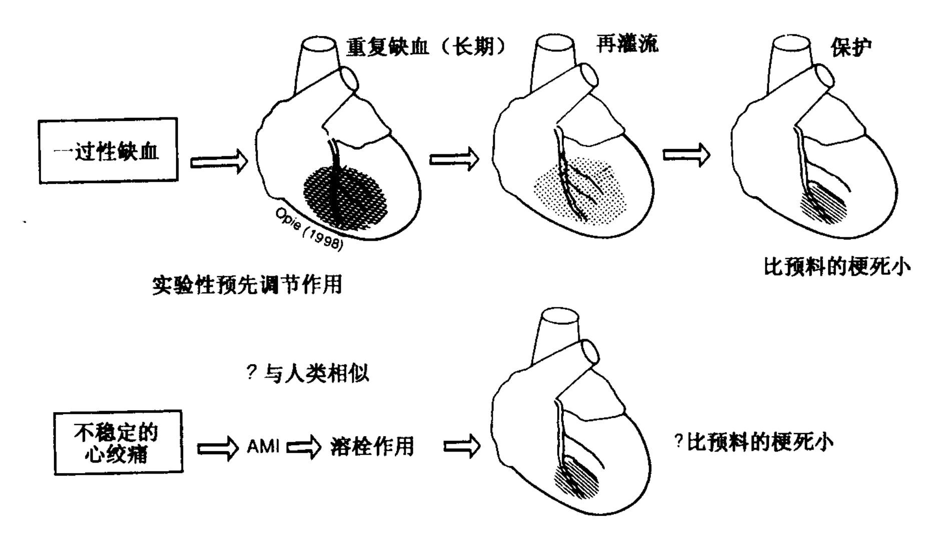


图 19-8　预先调节作用。上图显示实验记录。下图显示应用于病人的建议。本课题的讨论，参阅 Kloner and Yellon（1994）。

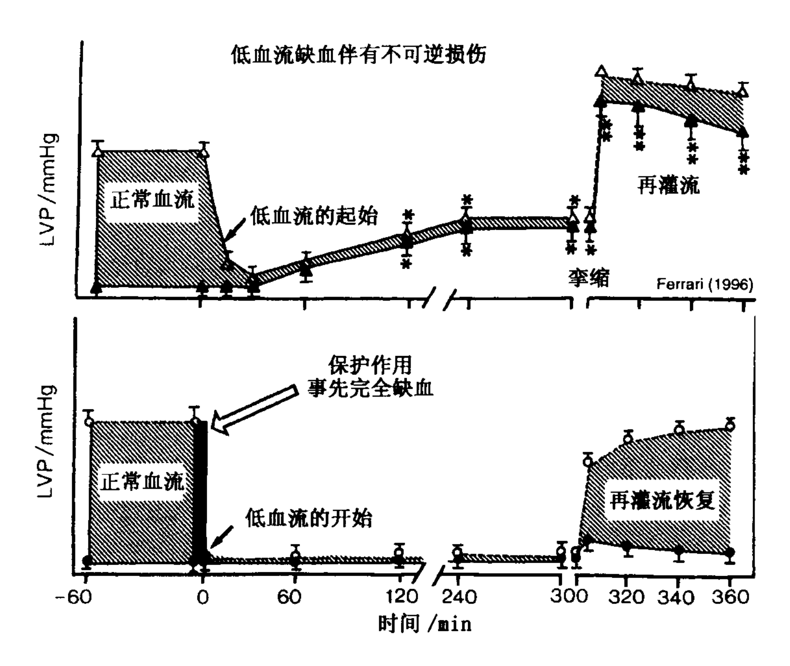


图 19-9 缺血期内的预先调节作用。本图描述"通过简短的无血流性缺血，而无间歇性再灌流时，对持续性低血流缺血耐受性增加"的情况。(Schulz et al., 1995)。本图系根据 Ferrari et al., (1996)。

但 Yellon 小组描述了保护作用的第二窗口（a second window of protection）(SWOP) 发生于预先调节作用起始之后约 24～96 h（Baxter et al., 1994）。

预先调节作用的机制

关于预先调节的保护作用机制，现仍属推测，而且仍有争论。一个共同的观点认为，腺苷在此现象中起一种作用，可能和蛋白激酶 C 的激活有关系（Mitchell et al., 1994; Speechly-Dick et al., 1995; Yao et al., 1994; Ytrehus et al., 1994），从而打开了 ATP 敏感性钾通道（图 19-10）。例如，大鼠心室肌细胞的 A_1 受体的刺激，可激活 δ-蛋白激酶 C 同工型（Henry et al., 1996）。除此以外，这里还可能有抑制性 G 蛋白 G_i 的活性增加，把腺苷受体和 ATP 敏感性钾通道联系起来（Mitchell et al., 1995; Niroomand et al., 1995; Thornton et al., 1993; Ytrehus et al., 1994）。G_i 的上调作用 (upregulation) 将可解释与其偶联的这些受体激活的保护效应，例如腺苷 A_1 和毒蕈碱性 M_2 受体，由于腺苷酸环化酶更大的抑制，从而有一个间接的抗肾上腺素能效应（图 19-11）(Ashraf et al., 1994; Niroomand et al., 1995; Thornton et al., 1993)。此外，G_i 还可以介导其他潜在的保护机制，例如，L-钙通道的直接抑制和 ATP 敏感性钾通道的激活（Parratt and Kane, 1994）。

病人的预先调节作用

如上所述，预先调节作用是一个重要现象，具有临床应用的可能性，因为它对于缺

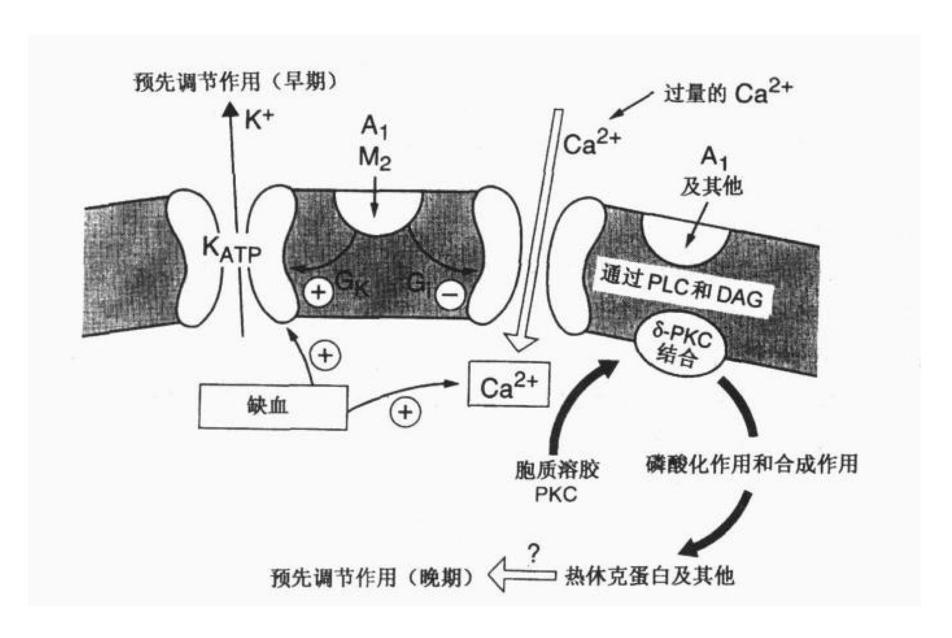


图 19-10 关于预先调节作用的假设。腺苷主要通过 A_1 受体起重要作用，至少通过 4 个途径：（1）激活蛋白激酶 C，尤其是其 δ-同工型；（2）通过 G 蛋白 G_k，打开 ATP 敏感性钾通道（K_{ATP}）；（3）抑制 L-钙通道；和（4）增加抑制性蛋白 G_i 的活性（见图 19-11）。注意：预先调节作用的发生分为两期，即早期和晚期（保护作用的第二窗口 second window of protection，SWOP），后者可能包括热休克蛋白（heat shock proteins）。M_2：毒蕈碱受体亚型 2。关于 PKC 的 ε-同工型，见 Ping et al.，Circ Res 1997；81：404。

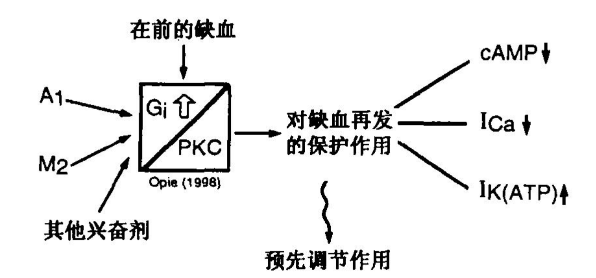


图 19-11 预先调节作用中的 G_i 和 PKC。注意：在介导预先调节的效应中，抑制性 G 蛋白 G_i 和蛋白激酶 C（PKC）的作用。根据 Nircoomand et al.（1995），这个理论认为，在前的缺血使 G_i 的活性上调（upregulation）。G_i 通过抑制形成 cAMP，减低 L-型钙通过的活性，促进 ATP 依赖性 K^+ 通道。A_1：腺苷受体亚型 1，M_2：毒蝇碱受体亚型 2；I_{Ca}：L-型钙电流，$I_{k(ATP)}$：ATP 依赖性钾电流。

血后和其他类型缺血有关的 LV 功能异常，具有保护作用。虽然预先调节作用的临床见证尚不牢固，但越来越多的见证说明，它在人类是可以发生的（Kloner and Yellon，1994；Pasceri et al.，1996；Speechly-Dick et al.，1995）。具有劳力型心绞痛（effort angina）的病人，一次发作，可以对以后的发作具有保护作用，这和热身型心绞痛

(warm-upangina) 是一样的。在进行冠状动脉血管成形 (angioplasty) 的病人，第一次气囊充气和随后的几次的气囊充气比较起来，有更为严重的缺血特征，例如钾的释放，和 ECG 显示 ST 段升高。具有梗死前心绞痛 (preinfarction angina) 的病人，比被认为是突然发生冠状动脉阻塞，而无机会发生预先调节作用的病人，可经历严重性较低的梗死 (Andreotti et al., 1996; Kloner et al., 1995; Ottani et al., 1995)。与此相反，实验材料显示，具有多次短暂缺血发作的病人，对预先调节作用提供的保护作用，可能变为具有耐受性的 (Cohen et al., 1994)。

所以，对于预先调节作用不但有几种刺激，而且也有几种潜在的发生机制，而且，其结果也是多样的。从而，必须考虑的可能性是，预先调节作用可发生于反复缺血的任何状态下，而且也发生于人类。

混合型缺血综合征

"在临床条件下，缺血、震昏现象、冬眠、坏死和正常心肥，可以并存" (Iskandrian et al., 1996)。而且，在心肌对缺血的反应方面和在冠状动脉供血方面也有差异，并且，每一次都伴有再灌流和震昏现象，或伴有预先调节的重复性缺血发作的可能性方面，也都具有差异。从而，总的临床图像可能包含一个或多个新的缺血综合征 (震昏现象、冬眠现象和预先调节作用) 和各种程度的收缩性和舒张性功能失调 (表 19-5)。上述一些表现可在同一病人身上重叠发生。为了描述多种多样的表现形式，可以用混合型梗死后综合征 (mixed postinfarct syndrome) 这个恰当的名称 (Opie, 1996)。

表 19-5 混合型缺血综合征

(a) 心肌对缺血反应的变化
- 1. 一过性厌氧性代谢
- 2. 厌氧性代谢 + 严重离子失衡 (Na/Ca/H) 伴有严重坏死
- 3. 组织坏死和最终纤维化，包括炎反应和细胞因子的产生
- 4. 组织修复包括蛋白质合成的激活和再构型性肥大

(b) 冠状血流供应的变化

冠状动脉病，并具有下列一种或多种情况：
- (i) 内皮损伤，伴有氧化氮产生的破坏
- (ii) 血管平滑肌增加 (血管收缩)，若严重时，可见血管痉挛增加
- (iii) 血小板栓塞
- (iv) 斑块破裂
- (v) 堵塞性栓塞，具有或不具有再疏通
- (vi) 由于氧需求增加，供应不充分 (运动，情绪和急性高血压)

(c) 对缺血/再灌流的反应
- 1. 反复震昏现象，包括受伤 (maiming)
- 2. 冬眠 (可包括上述情况)
- 3. 反复预先调节作用

总 结

1. 再灌流损伤是指与缺血心肌再灌流后有关的综合征。例如，溶栓性再灌流可引起弱的心律不齐，震昏和无再流通（no-reflow）。再灌流是否可实际上加速细胞死亡，仍有争议。
2. 再灌流性损伤的机制有两方面：胞质溶胶钙超负荷和形成自由基。其他重要事件包括：内皮功能失调，中性粒细胞再进入缺血区域，以及微血管损伤。
3. 震昏现象是指再灌流后机械功能恢复的延缓。在持续时间方面变化较大，可以从几分钟到几小时和几天。在实验方面，可以利用一些干扰作用，使之避免发生，包括 Na^+/Ca^{2+} 交换的抑制和钙拮抗因子，以及各种自由基清道夫因子。
4. 冬眠现象是在严重冠状动脉病存在下发生的休眠状态。冠状动脉病可以通过血管重建作用而缓解。对此没有很好的实验模型。目前的两种假说是心肌能量需要的下调和反复的震昏现象。
5. 预先调节作用是心肌对缺血再灌流性损伤的抵抗力的增加，这是由一次或多次在前发生的一过性缺血并伴有随后再灌流引起的。目前大家比较一致的意见认为，在保护性缺血期间释放的腺苷，激活蛋白激酶 C，这可促进 ATP 敏感性钾通道的打开，后者就是保护性反应。关于其反应顺序，仍有争议。
6. 临床应用已经证明，震昏现象，尤其是冬眠现象可发生于具有冠状动脉疾病的病人，以及预先调节作用也可以改变随后缺血的严重性，这说明，人类缺血和再灌流的临床表现是很复杂的。而且，越来越多的见证证明，这三种新的缺血综合征，即震昏现象和预先调节作用，在患有冠状动脉病的病人中，每一种都可以发生。例如，震昏现象可以解释在急性心肌梗死溶栓治疗以后，机械性恢复明显的延缓现象。为了通过血管重建作用改善左室功能，冬眠现象正在积极研究中。

复习题（大学生用）

1. 在实验性再灌流后，内部钙水平立即发生大幅度的震荡现象，引起这种现象的因素为何？
2. 在再灌流早期，形成自由基的来源及其可能的损伤为何？
3. 对自由基的自然防御机制为何？
4. 用何种核素示迹剂可以对心肌生存力进行评估？每一种示迹剂的代谢途径为何？
5. 蛋白激素 C（PKC）在预先调节作用中的作用为何？

复习题（进修生用）

1. (a) 冬眠的心肌，(b) 震昏的心肌，和 (c) 受伤的心肌（maimed myocardium），在缺血后再灌流时，机械功能恢复的型式为何？
2. 讨论目前关于震昏现象的学说。其临床意义何在？
3. 什么是冬眠现象？讨论它和震昏现象的可能关系。
4. 何谓泵后综合征（postpump syndrome）？讨论其可能机制。
5. 你是否同意："梗死后左室功能失调有许多临床表象"？每一种临床表现的机制为何？

参考文献

1. Adams JM, Norton M, Trent RJ, et al. Incidence of hibernating myocardium after acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Heart* 1996;75:442–446.
2. Ambrosio G, Weisfeldt ML, Jacobus WE, Flaherty JT. Evidence for a reversible oxygen radical-mediated component of reperfusion injury: reduction by recombinant human superoxide dismutase administered at the time of reflow. *Circulation* 1987;75:282–291.
3. Andreotti F, Pasceri V, Hackett DR, et al. Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombisis in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;334:7–12.
4. Antman EM. Magnesium in acute MI. Timing is critical. *Circulation* 1995;92:2367–2372.
5. Antman EM, Seelig MS, Fleischmann K, et al. Magnesium in acute myocardial infarction: scientific, statistical and economic rationale for its use. *Cardiovasc Drug Ther* 1996;10:297–301.
6. Ashraf M, Suleiman J, Ahmad M. CA^{2+} preconditioning elicits a unique protection against the Ca^{2+} paradox injury in rat heart. Role of adenosine. *Circ Res* 1994;74:360–367.
7. Asimakis GK, Inners-McBride K, Conti VR, Yang C. Transient beta adrenergic stimulation can precondition the rat heart against posischemic contractile dysfunction. *Cardiovasc Res* 1994;28: 1726–1734.
8. Badylak SF, Simmons A, Turek J, Babbs CF. Protection from reperfusion injury in the isolated rat heart by postichemic deferoxamine and oxypurinol administration. *Cardiovasc Res* 1987;21: 500–506.
9. Baxter GF, Marber MS, Patel VC, Yellon DM. Adenosine receptor involvement in a delayed phase of myocardial protection 24 hours after ischemic preconditioning. *Circulation* 1994;90:2993–3000.
10. Becker LC, Levine JH, DiPaula AF, et al. Reversal of dysfunction in postischemic stunned myocardium by epinephrine and postextrasystolic potentiation. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:580–589.
11. Bernier M, Hearse DJ, Manning AS. Reperfusion-induced arrhythmias and oxygen-derived free radicals. Studies with "anti-free radical" interventions and a free radical-generating system in the isolated perfused rat heart. *Circ Res* 1986;58:331–340.
12. Boden W, Messerli F, Hansen JF, Schectman K. Heart rate-lowering calcium channel blockers (diltiazem, verapamil) do not adversely affect long-term cardiac death or non-fatal infarction in post-infarction patients: data pooled from 3 randomized, placebo-controlled clinical trials of 5,677 patients [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:319.
13. Boden WE, Brooks WW, Conrad CH, et al. Incomplete, delayed functional recovery late after reperfusion following acute myocardial infarction: "maimed myocardium." *Am Heart J* 1995;130: 922–932.
14. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning." *Ciculation* 1990;82:723–738.
15. Bolli R. Myocardial stunning in man. *Circulation* 1992;86:1671–1691.
16. Bonow RO. Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996;94:2674–2680.
17. Bourdillon PD, Lorell BH, Mirsky I, et al. Increased regional myocardial stiffness of the left ventricle during pacing-induced angina in man. *Circulation* 1983;67:316–323.
18. Braunwald E. Stunning of the myocardium: an update. *Cardiovasc Drug Ther* 1991;5:849–851.
19. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146–1149.
20. Brooks WW, Conrad CH, Morgan JP. Reperfusion induced arrhythmias following ischemia in intact rat heart: role of intracellular calcium. *Cardiovasc Res* 1995;29:536–542.
21. Brunken RC, Armbrecht JJ. Detection of hibernating myocardium with positron emission tomography. In: Zipes DP, Rowlands DJ (eds). *Progress in Cardiology*. Philadelphia: Lea & Febriger, 1990;161–179.
22. Burns SA, Newburger JW, Xiao M, et al. Induction of interleukin-8 messenger RNA in heart and skeletal muscle during pediatric cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995;92(suppl II):315–321.
23. Coetzee WA, Opie LH. Effects of components of ischaemia and metabolic inhibition on delayed afterdepolarizations in guinea pig papillary muscle. *Circ Res* 1987;61:157–165.
24. Cohen MV, Yang XM, Downey JM. Conscious rabbits become tolerant to multiple episodes of ischemic preconditioning. *Circ Res* 1994;74:998–1004.
25. Corr PB, Witkowski FX. Potential electrophysiologic mechanisms responsible for dysrhythmias associated with reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation* 1983;68(suppl I):16–24.
26. du Toit E, Opie LH. Role for the Na/H exchanger in reperfusion stunning in isolated perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:877–883.
27. du Toit EF, Opie LH. Modulation of severity of reperfusion stunning in the isolated rat heart by agents

altering calcium flux at onset of reperfusion. *Circ Res* 1992;70:960–967.
28. du Toit EF, Opie LH. Inhibitors of Ca^{2+}-ATPase pump of sarcoplasmic reticulum attenuate reperfusion stunning in isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24:678–684.
29. Ellis SG, Wynn J, Braunwald E, Henschke CI, et al. Response of reperfusion-salvaged, stunned myocardium to inotropic stimulation. *Am Heart J* 1984;107:13–19.
30. Ferrari R, Bongrazio M, Cargnoni A, et al. Heat shock protein changes in hibernation: a similarity with heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:2383–2395.
31. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, et al. Intracellular effects of myocardial ischemia and reperfusion: role of calcium and oxygen. *Eur Heart J* 1986;7(suppl A):3–12.
32. Ferrari R, La Canna G, Giubbini R, et al. Left ventricular dysfunction due to stunning and hibernation in patients. *Cardiovasc Drug Ther* 1994;8:371–380.
33. Fliss H, Gattinger D. Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium. *Circ Res* 1996;79: 949–956.
34. Forde RC, Fitzgerald D. Reactive oxygen species and platelet activation in reperfusion injury. *Circulation* 1997;95:787–789.
35. Forman MB, Puett DW, Virmani R. Endothelial and myocardial injury during ischemia and reperfusion: pathogenesis and therapeutic implications. *J Am Cardiol* 1989;13:450–459.
36. Gao WD, Atar D, Backx PH, Marban E. Relationship between intracellular calcium and contractile force in stunned myocardium. Direct evidence for decreased myofilament Ca^{2+} responsiveness and altered diastolic function in intact ventricular muscle. *Circ Res* 1995;76:1036–1048.
37. Hayashida W, Horiuchi M, Zhang L, Dzau VJ. Expression of p53 and Bax genes are induced in the ischemia-reperfused rat ventricle: potential roles in myocardial apoptosis. *Circulation* 1996;94(suppl I):I-225.
38. Hearse DJ, Humphrey SM, Nayler WG. Ultrastructural damage associated with reoxygenation of the anoxic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1975;7:315–324.
39. Henry P, Demolombe S, Puceat, Escande D. Adenosine A1 stimulation activates delta-protein kinase C in rat ventricular myocytes. *Circ Res* 1996;78:161–165.
40. Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P, et al. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol* 1978;234:H653–H659.
41. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, et al. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975;56: 978–985.
42. Hochachka PW, Buck LT, Doll CJ, Land SC. Unifying theory of hypoxia tolerance: molecular/metabolic defense and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93: 9493–9498.
43. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with a suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669–685.
44. Iskandrian AS, Heo J, Schelbert HR. Myocardial viability: methods of assessment and clinical relevance. *Am Heart J* 1996;132:1226–1235.
45. Ito BR, Tate H, Kobayashi M, Schaper W. Reversibly injured, postischemic canine myocardium retains normal contractile reserve. *Circ Res* 1987;61:834–846.
46. Jennings RB, Ganote CE. Mitochondrial structure and function in acute myocardial ischemic injury. *Circ Res* 1976;38(suppl I):80–91.
47. Jennings RB, Sommers H, Smyth G, et al. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 1960;70:82–92.
48. Kent RL, Uboh CE, Thompson EW, et al. Biochemical and structural correlates in unloaded and reloaded cat myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:153–165.
49. Kloner RA, Allen J, Cox TA, et al. Stunned left ventricular myocardium after exercise treadmill testing in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;68:329–334.
50. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI-4. A clinical correlate to preconditioning. *Circulation* 1995;91:37–47.
51. Kloner RA, Yellon DM. Does ischemic preconditioning occur in patients? *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1133–1142.
52. Koning MMG, Simonis LAJ, de Zeeuw S, et al. Ischaemic preconditioning by partial occlusion without intermittent reperfusion. *Cardiovasc Res* 1994;28:1146–1151.
53. Lavallee M, Cox D, Patrick TA, Vatner SF. Salvage of myocardial function by coronary artery reper-

fusion 1, 2 and 3 hours after occlusion in conscious dogs. *Circ Res* 1983;53:235–247.
54. Lawson CS, Downey JM. Preconditioning: state of the art myocardial protection. *Cardiovasc Res* 1993;27:542–550.
55. Lederman SN, Wenger TL, Harrell FE, et al. Effects of different paced heart rates on canine coronary occlusion and reperfusion arrhythmias. *Am J Heart* 1987;113:1365–1369.
56. Maes A, Van de Werf F, Nuyts J, et al. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism and function at late follow-up. *Circulation* 1995;92:2072–2078.
57. Manning AS, Hearse DJ. Reperfusion-induced arrhythmias: mechanisms and prevention. *J Mol Cell Cardiol* 1984;16:497–518.
58. McKenney PA, Apstein CS, Mendes LA, et al. Increased left ventricular diastolic chamber stiffness immediately after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1189–1194.
59. Meerson FZ, Kagan VE, Kozlov Y, et al. The role of lipid peroxidation in pathogenesis of ischemic damage and the antioxidant protection of the heart. *Basic Res Cardiol* 1982;77:465–485.
60. Meissner A, Morgan JP. Contractile dysfunction and abnormal Ca^{2+} modulation during postischemic reperfusion in rat heart. *Am J Physiol* 1995;268:H100–H111.
61. Menasché P, Peynet J, Haeffner-Cavaillon N, et al. Influence of temperature on neutrophil trafficking during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995;92(suppl II):334–340.
62. Mercier JC, Lando U, Kanmatsuse K, et al. Divergent effects of inotropic stimulation on the ischemic and severely depressed reperfused myocardium. *Circulation* 1982;66:397–400.
63. Mitchell MB, Meng X, Ao L, et al. Preconditioning of isolated rat heart is mediated by protein kinase C. *Circ Res* 1995;76:73–81.
64. Miyawaki H, Zhou X, Ashraf M. Calcium preconditioning elicits strong protection against ischemic injury via protein kinase C signaling pathway. *Circ Res* 1996;79:137–146.
65. Miyazawa K, Fukuyama H, Komatsu E, Yamaguchi I. Effects of propranolol on myocardial damage resulting from coronary artery occlusion followed by reperfusion. *Am Heart J* 1986;111:519–524.
66. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischaemia: a delay of lethal cell injury in ischaemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–1136.
67. Myers ML, Mathur S, Li GH, Karmazyn M. Sodium hydrogen exchange inhibitors improve postischaemic recovery of function in the perfused rabbit heart. *Cardiovasc Res* 1995;29:209–214.
68. Niroomand F, Weinbrenner C, Weis A, et al. Impaired function of inhibitory G proteins during acute myocardial ischemia of canine hearts and its reversal during reperfusion and a second period of ischemia. Possible implications for the protective mechanism of ischemic preconditioning. *Circ Res* 1995;76:861–870.
69. Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation* 1989;80:1049–1062.
70. Opie LH. Postischemic stunning—the case for calcium as the ultimate culprit. *Cardiovasc Drug Ther* 1991;5:895–900.
71. Opie LH. The multifarious spectrum of ischemic left ventricular dysfunction: relevance of new ischemic syndromes. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:2403–2414.
72. Opie LH, Coetzee WA. Role of calcium ions in reperfusion arrhythmias: relevance to pharmacologic intervention. *Cardiovasc Drug Ther* 1988;2:623–636.
73. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, et al. Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning. *Circulation* 1995;91:291–297.
74. Parratt JR, Kane KA. KATP channels in ischaemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 1994;28:783–787.
75. Pasceri V, Lanza GA, Patti G, et al. Preconditioning by transient myocardial ischemia confers protection against ischemia-induced ventricular arrhythmias in variant angina. *Circulation* 1996;94: 1850–1856.
76. Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985;72(suppl V):123–135.
77. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211–221.
78. Saman S, Coetzee WA, Opie LH. Inhibition by simulated ischemia or hypoxia of delayed afterdepolarizations provoked by cyclic AMP: significance for ischemic and reperfusion arrhythmias. *J Mol Cell Cardiol* 1988;20:91–95.
79. Schaper W, Binz K, Sass S, Winkler B. Influence of collateral blood flow and of variations in MVO2 on tissue-ATP content in ischemic and infarcted myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:19–37.
80. Schott RJ, Rohmann SS, Braun ER, Schaper W. Ischemic preconditioning reduces infarct size in

swine myocardium. *Circ Res* 1990;66:1133–1142.

81. Schulz R, Post H, Sakka S, et al. Intraischemic preconditioning. Increased tolerance to sustained low-flow ischaemia by a brief episode of no-flow ischaemia without intermittent reperfusion. *Circ Res* 1995;76:942–950.
82. Schulz R, Rose J, Martin C, et al. Development of short term myocardial hibernation. Its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation. *Circulation* 1993;88:684–695.
83. Sheiban I, Tonni S, Chizzoni A, et al. Recovery of left ventricular function following early reperfusion in acute myocardial infarction: a potential role for the calcium antagonist nisoldipine. *Cardiovasc Drug Ther* 1997;11:5–16.
84. Shen YT, Vatner SF. Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs. Hibernation versus stunning. *Circ Res* 1995;76:479–488.
85. Speechly-Dick ME, Grover GJ, Yellon DM. Does ischemic preconditioning in the human involve protein kinase C and the ATP dependent K+ channel? Studies of contractile function after simulated ischemia in an atrial in vitro model. *Circ Res* 1995;77:1030–1035.
86. Sun KT, Czernin J, Krivokapich J, et al. Effects of dobutamine stimulation on myocardial blood flow, glucose metabolism and wall motion in normal and dysfunctional myocardium. *Circulation* 1996;94:3146–3154.
87. Thornton JD, Liu GS, Downey JM. Pretreatment with pertussis toxin blocks the protective effects of preconditioning: evidence for a G-protein mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:311–320.
88. Tosaki A, Hearse DJ. Protective effect of transient calcium reduction against reperfusion-induced arrhythmias in rat hearts. *Am J Physiol* 1987;253:H225–H233.
89. Uren NG, Camici PG. Hibernation and myocardial ischemia: clinical detection by positron emission tomography. *Cardiovasc Drug Ther* 1992;6:273–279.
90. Vanoverschelde J-LJ, Wijns W, Depré C, et al. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993;87:1513–1523.
91. Yao Z, Gross GJ. A comparison of adenosine-induced cardioprotection and ischemic preconditioning in dogs. Efficacy, time course and role of KATP channels. *Circulation* 1994;89:1229–1236.
92. Ytrehus K, Liu Y, Downey JM. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. *Am J Physiol* 1994;266:H1145–H1152.

第 20 章

电的失控：室性心律不齐

"手臂的疼痛侵袭着他，他倒下来死了，四肢没有丝毫动作"——这就是牛津大学名誉校长 1674 年临终时的样子。

R. H. Major，1945

对于心律不齐（arrhylhmias）（心搏率不正常，心律失调）的有用和实际的分类是根据它的起源，即：室上性和室性。室上性心律不齐又可再分为室上性心动过速（supraventricular arrhymias）和心动过缓（bradyarrhythmias）。室性心律不齐的起源通常是缺血，其生成是复杂的（图 20-1）。本章集中讨论室性过速性心律不齐（ventricular tachyarrhythmias）；关于心传导阻滞和室上性心动过速已在第五章和传导系统一起讨论过了。

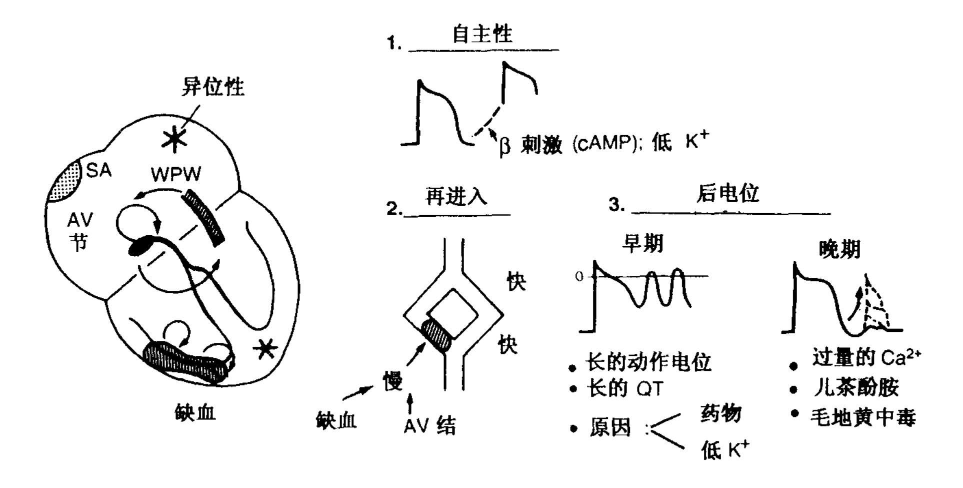


图 20-1 基本的心律不齐原性（arrHythmogenic）机制。交感性刺激可激发异位性心搏，或在再进入环路存在下，可诱发心动过速。室上性心动过速常在 AV 节再进入基础上发生或在同时存在旁路通道（bypass tract）时诱发心动过速。室性心动过速常在梗死的或缺血区域存在的基础上发生，其细胞学机制可包括发生了缓慢的反应，或发生可快通道的抑制，或发生了脂质诱导的变化。其他心律不齐是自主性（或自主启动作用）增加引起的，细胞学机制包括在其他情况下非自主性纤维所发生的自主性去极化作用、或发生了后电位（afterpotentials）。WPW：Wolff-Parkinson-White 综合征，伴有旁路通道。

关于室性心动过速的发生机制，主要有三种学说。第一，在非自主性组织中发生了自主性（automaticity），第二，有可能再进入环路（re-entry circuit），第三，后去极化作用（afterdepolarizations）可引起激发活性或非典型室性心动过速。

室性自主性

自主性（automiticity，或译自主启动）是指，在非窦性组织中，在异位灶点（ectopic focus；希腊文：*ektos*，外部），形成新的去极化位点。这样的一次性去极化作用，引起一次异位心搏（ectopic beat）。当快速连续发生多次室性异位心搏时，就形成室性心动过速，此时舒张期充盈时间不足，从而心输出量可以不足，伴有发生急性心肌缺血的危险。通过本章将要讨论的机制，这种缺血容易引起完全无序的心室律，名曰室性纤维性颤动（ventricular fibrillation）（fibrillate，小纤维的运动），除非利用外部除纤颤器（defibrillator）给以较强的外部电流，否则心脏规律的泵血活动将停止，引起突发性心脏性死亡。室性自主性特点发生于浦肯野纤维。

浦肯野纤维正常情况下是静止的，当部分去极化时，可发生第 4 相位去极化（如见于缺血时），所以很容易达到发放阈（threshold for firing）。一个起搏电流 I_f 可以在 $-90\sim-60$ mV 之间工作（见图 5-4），可以解释，为什么缺血引起的部分去极化作用，在浦肯野纤维容易引起自主性。

低钾血症（hypokalemia）（K^+，2.7mmol/L） 增加第 4 相位去极化作用，而高的正常水平（5.4mmol/L）降低第 4 相位去极化作用。若钾的水平是够高，则儿茶酚胺刺激在正常情况虽也可引起第 4 相位去极化，但此时却变为失效的。当利用离子电渗透法（iontopnoresis）把环腺苷酸（cAMP）用离子电渗透疗法（iontophoresis）引入自发活性的心肌浦肯野纤维，可见变短的动作电位和更陡的第 4 相位去极化作用，这和儿茶酚胺的效应一致。儿茶酚胺刺激和外部低钾水平，应当具有引起心律不齐的联合效应。人类急性心肌梗死可见儿茶酚胺的急性释放，它可以减低动脉血中的钾。此外，某些急性心肌梗死病人，可能已经接受了利尿疗法，这是引起低钾血症的常见原因。在心肌梗死起始时具有低钾血症的病人，室性心律不齐的发病率较高，包括室性纤维性颤动。（Dyckner，1975）。

心室再进入环路

当心肌出现了电的不均一性时，就可以发生心室再进入环路（ventriculorr re-entry circuits），这反映灶性离子和代谢异常，在再进入环路中引起一个臂的传导迟缓（图 20-2）。传导迟缓是由于快速通道的抑制引起的，此时伴有残留的慢通道活性，这是由于传导组织缺血或其他损伤所引起的，这些情况都容易发生再进入。当再进入是快速并规则时，则是室性心动过速的一个原因（另一个原因是快速发放的自主性灶，rapidly firing automatic focus）。在心肌梗死以后，慢性局灶性瘢痕似为发生再进入环路的原因，它引起持续性的室性心动过速，同时也有发生室性纤维颤动的危险。在急性缺血性损伤，多样的传导缓慢区域，可引起微—再进入环路（micro-re-entry circuits），这是引起

室性纤维颤动的一个原因。解释缺血组织传导迟缓的五个理论是：第一，局部高血钾和部分去极化作用。第二，当组织 cAMP 含量增加时，在完全去极化的组织，可发生延缓的反应。第三，残留的快通道活性，这可以解释，为什么某些显然缓慢的反应对快通道抑制因子敏感。第四，脂质和钙代谢的紊乱可直接影响动作电位。第五，细胞之间的电偶联作用可能受到破坏。

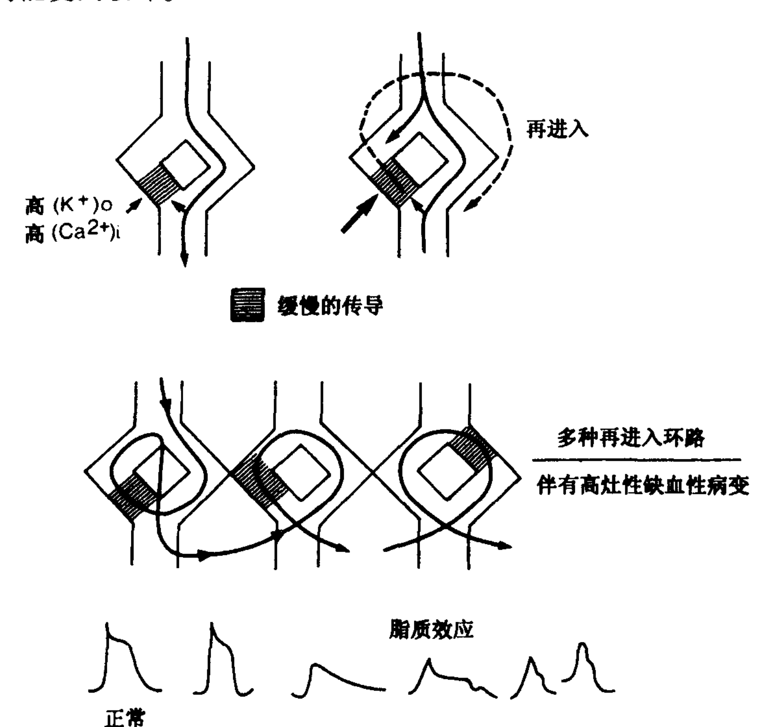


图 20-2 形成再进入环路的模型。当传导的心搏冲到达受损伤的区域时，由于形成了异常的动作电位，致使传导变慢。传导的缓慢速率使脉冲延缓，直到正常脉冲的不应期已经过去，这时再进入才有可能。下图显示，多种再进入环路是如何从多种缺血性损伤，或从异常的动作电位形成的（异常动作电位可能是由于局灶性糖酵解的异常引起的，也可能由于溶血磷酸甘油酯（lysophosphoglycerides）的蓄积或外部高 K^+，K_O，或内部高钙所引起的），所以这样的结果导致功能上的不均一性。

钾和去极化作用

50 年代初期 Harris et al. （1954）发现，在冠状动脉结扎后，在心律不齐起始时，冠状静脉钾水平增加。从此之后，越来越多的见证说明，钾和产生心律不齐作用（arrhythmogenesis）的关系。钾的失去（见图 7-10），在冠状动脉结扎后，促进非常早期的心律不齐的机制，不能只是细胞钾的缺少，钾的缺少要经过 2～4 小时才变得明显。在冠状动脉阻塞后，非常早期的冠状静脉的高钾血症，可能起更为重要的作用（图20-3)。理论上分析显示，当细胞去极化到达的数值并不比 - 50mV 更负时，快速内向电流被灭活，静息电位即接近慢速内向电流的阈值电位。静脉内或动脉内灌注钾盐，可快速产生

异位活性（ectopic activity）这可能是由于在浦肯野纤维中促进了自主性。最终会产生室性纤维颤动，甚至在其他方面正常的心脏也会如此。

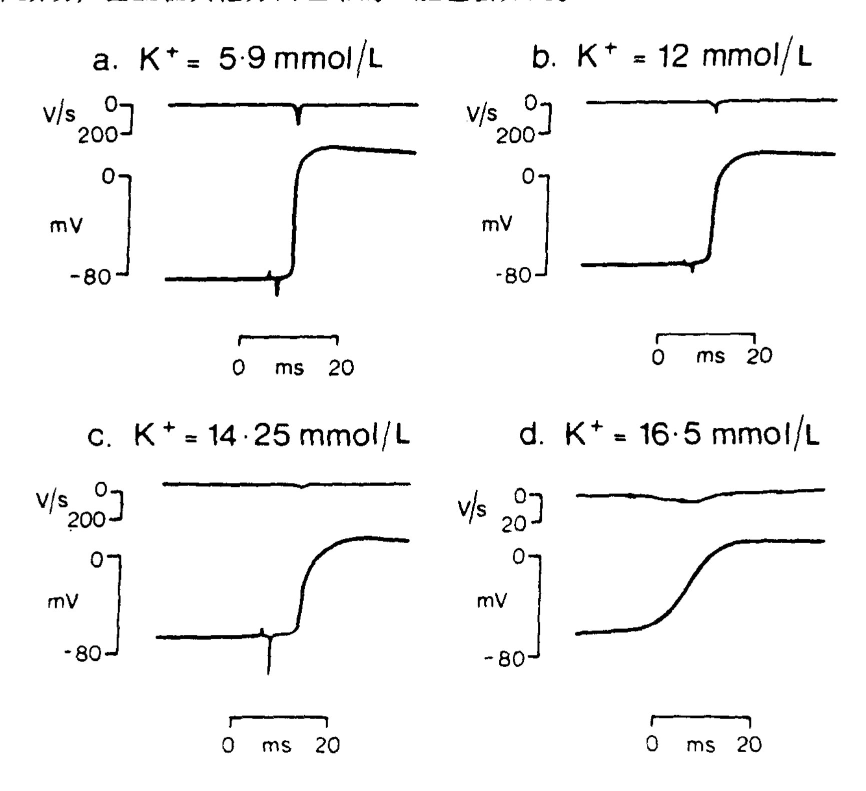


图 20-3 高血钾的作用。本图显示高血钾对动作电位上扬峰速度（upstroke velocity）（dv/dt = v_{max}）的影响。这里有一个明显的缓慢反应的进行性的暴露，后者实际上是被抑制的快通道活性。快速反应的抑制可以解释在心麻痹（cardioplegia）时高外部钾的应用。

钙和动作电位的早期变化

缺血早期动作电位的一个基本变化是静息电位的减低（去极化），这一部分可能是由于缺血时内部钙的早期增加，虽然这方面的见证尚不是决定性的。缺血和代谢抑制因子都可以增加内部钙，使心肌细胞去极化，减低传导速度并促进心律不齐的发展。虽然钾的缺失可解释大部分缺血性去极化作用（见图 17-11），也可以发生不依赖钾的反应。例如，当心率增加时，去极化作用显著加速，然而，这个增加很少是钾依赖性的(Blake et al.，1988)。钾非依赖性去极化作用的机制可能包括肌纤维膜上选择性钙依赖性正离子通道的打开，这是通过胞质溶胶中钙增加引起的。

残留快速通道活性

在某些模型中，缓慢的反应对钠通道抑制因子河豚毒素（tetrodotoxin）明显地敏感(Arita et al.，1983)，这说明，动作电位的真实的性质取决于残留快速通道活性（resid-

ual fast channel activity)，这可见于进行性高血钾症时（图 20-3）。其实际意义在于，作用于快速通道的抗心律不齐药物，例如 lidocaine，可能是通过抑制这种明显的缓慢反应而起作用的。

动作电位持续时间的缩短和延长

在缺血时，溶血磷酸甘油酯（lysophosphoglycerides）的蓄积可诱导动作电位的各种异常，伴有在某些细胞中变狭，在另一些细胞中变长（Corr et al.，1982；Clarkson and Ten Eick 1983）。这个膜活性（membrane active）物质，通过抑制大部分膜电流成分，也容易引起缓慢传导（Cerbai et al.，1997）。动作电位的持续时间也可由于对糖酵解作用的抑制因子而缩短，例如碘乙酸盐（iodoacetate），乳酸盐和丙酮酸盐、自由脂肪酸和酸中毒（Opie et al.，1979）。有意见认为，糖酵解作用形成的 ATP，在保持动作电位持续时间方面，起特别的作用，这已被细胞内直接注射 ATP 的效应所证实（Taniguchi et al.，1983）。这样的代谢变化可以是高度局灶化的。在急性心肌缺血时，动作电位持续时间的缩短，可和血流甚低区域糖酵解作用的抑制有关，或和胞质溶胶中钙浓度增加有关。

与之相反，在肥大的心肌，动作电位的持续时间是增加的（见图 13-9）。在缺血和非缺血细胞之间、在不同严重程度缺血的位点之间，以及在动作电位持续时间变短的缺血细胞和动作电位持续时间变长的肥大细胞之间，动作电位持续时间的变化，可造成心肌的不应期状态（refractory stae）的重要区别，这可以解释不应期状态的分散性（dispersion of refractoriness）和电的均一性（electrical homogeneity）。

胞质溶胶钙和电交替现象

胞浆钙的变化，可解释犬心脏在室性纤维性颤动发生之前心电图 T 波的交替图式(alternans pattern)。全体缺血心脏动作电位持续时间的同样的变动，伴有细胞内钙瞬变幅度的相应的变化（Lee et al.，1988）。胞质溶胶钙的局部变化和钙交替现象（calcium alternans）有关系，并被认为是动作电位交替现象图式异质性（heterogeneity）的原因。所以，胞质溶胶的异常可引起跨越心室表面的动作电位持续时间的不均一性。这个过程导致不应（期）性（refractoriness）扩散遍及心室，这是发生室性纤维性颤动的基本先决条件。在缺血时酰基肉碱（acylcarnitine）的增加和钙通道激活之间，可见有趣的联系（Huang et al .，1992）这又可以增加钙依赖性心律不齐的危险性（Lubbe et al.，1992)。

细胞间传递的损害

在正常情况下，细胞之间的传递是通过间隙连接（gap or nexus junctions）完成的(见图 3-9)。在缺血时发生两种变化，细胞内钙活性增加和 pH 值下降（酸中毒），这可以使细胞间的传递解偶联，使传递发生阻滞，从而易引起心律不齐(De Mello, 1982)。

在解剖学上，梗死后再构型作用(postinfarct remodeling)引起的间隙连接的缺陷，有助于限定再进入通路，这是某些类型的室性心律不齐的决定因素(Peters et al.，1997)。

后电位

在特定的实验条件下，心室心肌可发生自主活性，引起迟发的后去极化（delayed afterdepolarizations，DAD_S）作用，或后电位。在正常情况下，心室肌细胞具有平坦的第 4 相位，无自发性去极化作用。迟发的去极化作用，是在某些异常情况下，见于心室或浦肯野细胞的异常的振荡（abnormal oscillations）现象，这些异常情况包括毛地黄中毒和在细胞内微注射（microinjection）cANP。这两种刺激的共同因素，是增加胞质溶胶钙离子浓度，诱发一过性内向电流（Iti），这可能通过促进钠-钙交换完成的（图 20-4）。DAD 是一种周期性事件，具有一系列不断变小的波，这大概反映胞质溶胶中钙离子振荡现象，因为它同时伴有后收缩（aftercontractions）现象，当再灌流使 ATP 恢复时，这是发生钙离子振荡运动的恰好条件。减少胞质网中的钙，可使后去极化作用停止。引起反复性后去极化作用的电流，是由增加的细胞内钙水平的激活的（打开开关的）。所以，钙拮抗剂异搏定（verapamil）和外部钙的低水平，都可以抑制这个现象。人们认为，在毛地黄中毒时，DAD_S 是发生心室自主性的原因。

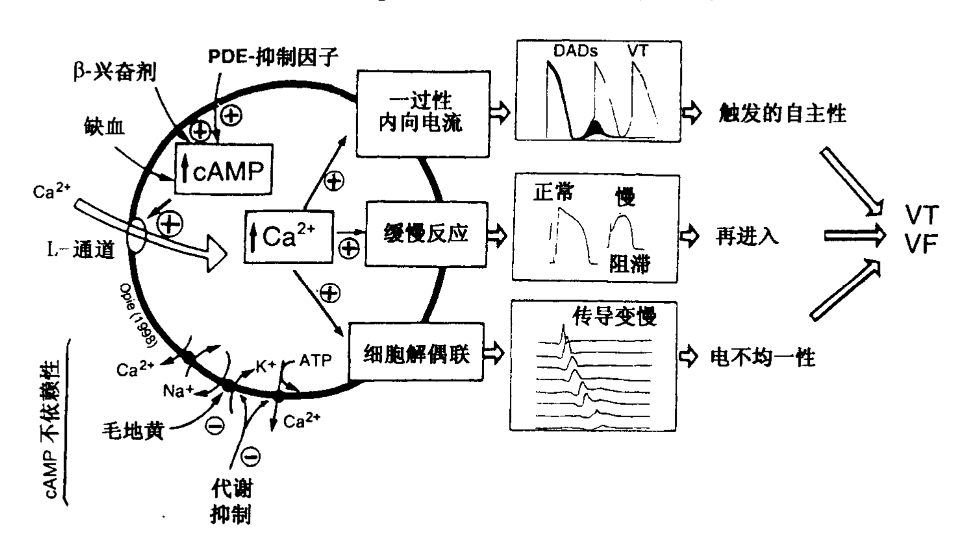


图 20-4 钙依赖性心律不齐。cAMP、胞质溶胶钙和特异性钙诱导的电生理学异常之间的联系被认为易引起室性心动过速（VT）和纤维颤动（VF）。Lubbe et al.（1992）。

在心室肌，DAD_S 可导致诱发的自主性（triggered automaticity），从而可以使自主性灶转变为持续性心律不齐（图 20-4）。当毛地黄或外部低钾浓度事先对钠泵进行了抑制时，这个反应顺序似最易发生。在浦肯野纤维，甚至在外部钾水平正常时，也可以发生 DAD_S，从理论上讲，甚至在无毛地黄中毒的情况下，也是发生自主性的原因。所以，人们怀疑，后去极化现象，可能与急性心肌梗死（Opie，1990）和再构型的梗死后心肌（Qin et al.，1996）所发生的某些室性心律不齐有关系。

早期的后去极化作用

除引起第 4 相位去极化作用以外，低血钾还可以通过干扰再极化的钾电流，延长 QT 波的间期，有发生心律不齐的危险。特别危险的是利尿剂引起的低血钾和抗心律不齐药物的联合作用，这些药物也可以延长 QT 波的间期，例如奎尼定（quinidine）、disopyramide、乙胺碘呋酮（amiodarone）和 sotalol。这样引起的室性心律不齐的特点是 QRS 复合波变宽和变狭，名曰 torsades de pointes（点的扭曲，twisting of the points），或不典型室性心律不齐。危险是室性纤维性颤动。其机制很是复杂，可包括：(1)在心肌不同部位，不应（期）性的变化不同；(2)产生早期的后去极化（early afterdepolarizations）（EAD_S）作用，例如，见于用吸附电极记录右室动作电位的病人。很可能，这样的 EAD_S 和触发的活性（triggered activity）有关系（Qin et al.，1996）。在 EAD_S 和 DAD_S 之间有一些差别。第一，EAD_S 发生于完全再极化结束之前，而 EAD_S 则在以后发生（图 20-1）。第二，当心率增加时，EAD_S 消失，这可以解释，为什么心动过缓容易引起 torsades de pointes，以及为什么起搏（pacing）或异丙基肾上腺素在治疗这种情况方面是有效的。与此相反，心动过速可加重真性 DAD_S，这大概是由于钙通道的快速反复性打开，使细胞发生钙的超负荷。它们的相似性在于，在梗死后心脏，EAD_S 和 DAD_S 都可以产生同样类型的触发的活性和室性心动过速（Qin et al.，1996）。关于引起 EAD_S 的细胞机制问题，目前尚未确定，但可能包括梗死后 I_to 电流的减少（Qin et al.，1996）。

遗传性长 QT 综合征

除低钾血症和药物引起的 QT 延长以外，长 QT 综合征（long QT syndrome）有三种遗传因素。或者再极化钾电流必定被抑制，或者内向电流被延长。引起这些异常的异常基因已经被发现（图 20-5）。基因 HERG（human ether-a-go-go related gene）表达 I_{kr}，在长 QT 综合征的一种类型（LQT 2）中，是缺损的。此外，某些药物，例如第 III 组抗心律不齐药物 dofetilide（Kiehn et al.，1996）和抗组胺剂（antihistaminics），可阻滞 HERG，从而产生同样的现象（Roy et al.，1996）。另一个最近发现的基因缺陷，和两个结构上不同的膜蛋白有关系：K_VLQT1（即此蛋白编码的钾通道，伴有 1 型长 QT 综合征）和 K_{min}，又名 IsK（Attali，1996）。第三种类型的长 QT 综合征（LQT3），可能是钠通道异常（SCN5A）引起的，它可使内向钠电流增加。

急性心肌梗死的室性心律不齐

在急性心肌梗死（AMI），室性心律不齐可表现为，从异位心搏到室性心动过速，到室性纤维性颤动，这说明其危险性的增加，因为，若不经过治疗，室性纤维性颤动是致命的。一般讲来，AMI 的特点是交感神经活性的增加，这是前心律不齐性的（proarrhythmic）（图 20-6），现在已经知道的，产生这种心律不齐的基本原因有 4 个：①自主

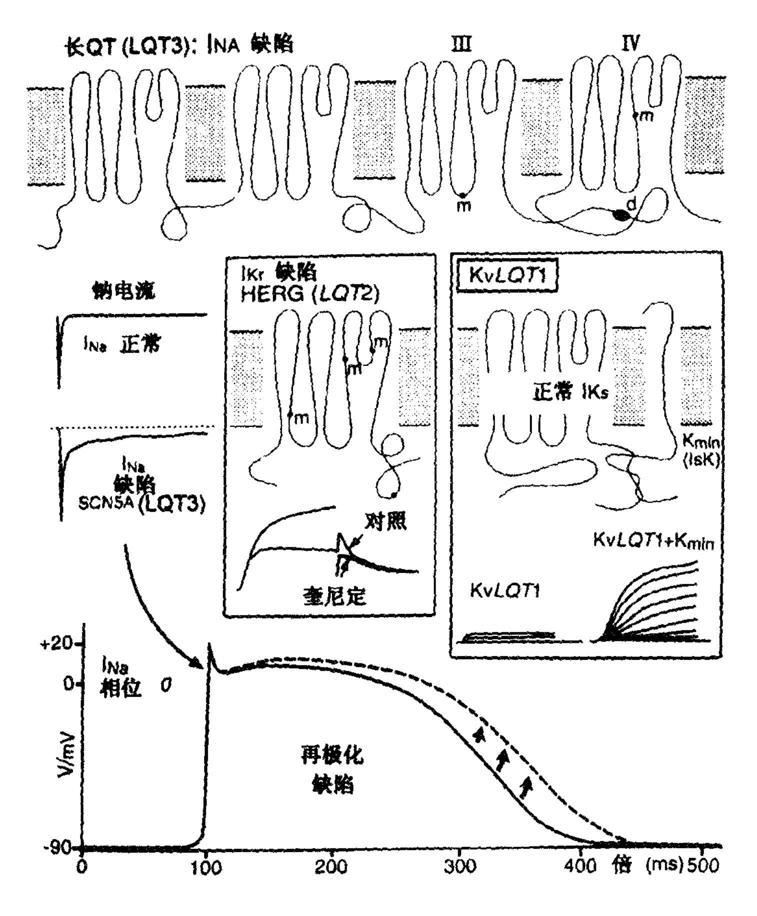


图 20-5 遗传性长 QT 异常。详情见 Attali (1996)。

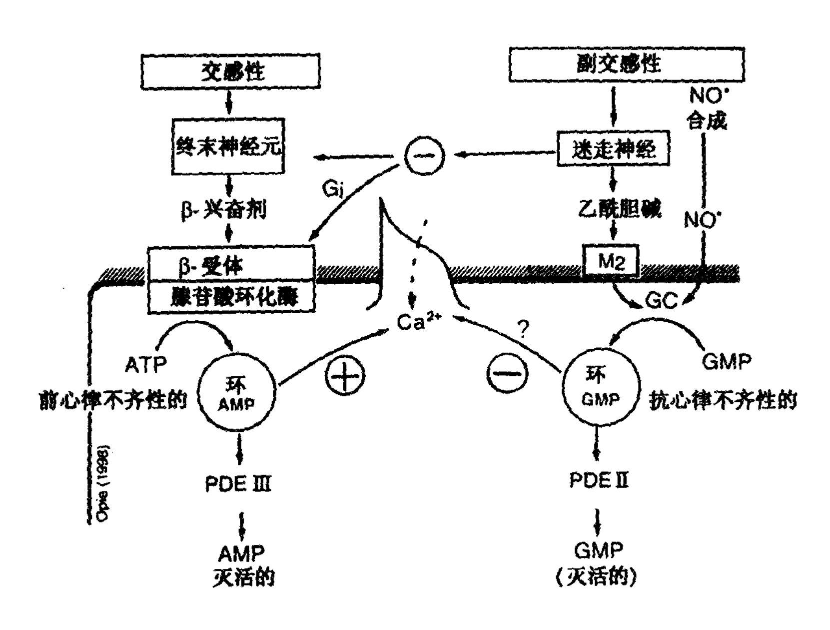


图 20-6 心律不齐的自主效应。注意：环核苷酸和钙的作用。

性的增加；②在心脏的特定区域传导变慢，结果引起再进入现象和再激发（reexcitation）现象；③不应期延长或缩短的变动，伴有在缺血和非缺血区域之间对传导的不应期性扩散的增加；和 ④EAD_S 或 DAD_S（是引起自主性的可能原因）。对传导的不应（期）性，在缺血和非缺血区域之间的扩散的增加，为再进入型心律不齐（reentrant arrhythmias）的发生创造了条件。在缺血和非缺血区域间，单一方面的传导异常，已有报道。同时也有报道说明，局部的纤维性颤动，从缺血区域向非缺血区域扩散现象。

局部的高血钾和其引起的去极化作用，可使损伤性电流从非缺血区流向缺血区，这是损伤性电流的例子（图 20-7）。在流动时，离开非缺血区的电子，仍可使边界区域的非缺血的一侧发生去极化，这样可激发心律不齐（尤其在浦肯野细胞）。浦肯野纤维可以成为慢传导的正常搏动和异位灶的起始部位。

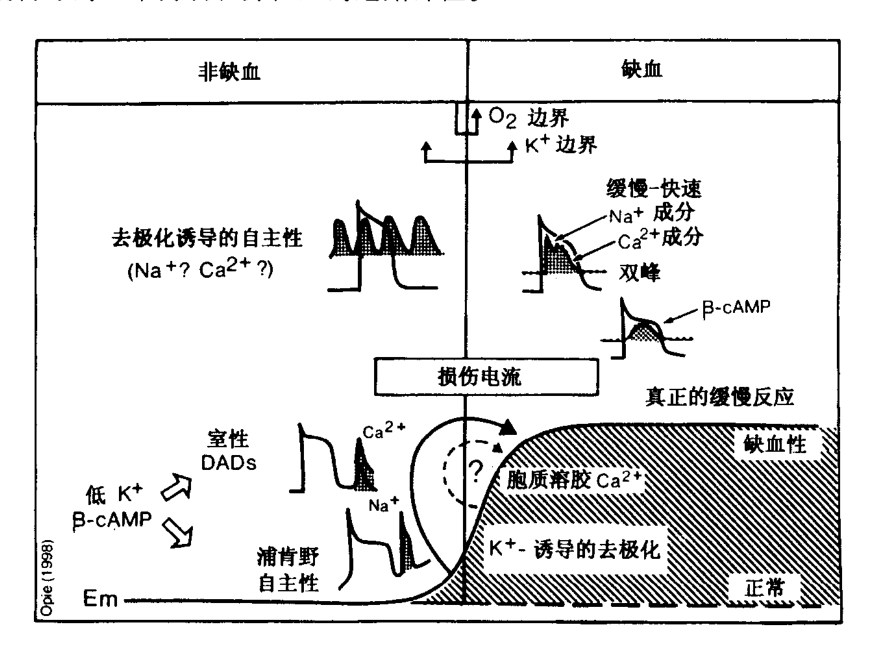


图 20-7　损伤电流。缺血组织和非缺血组织间的代谢区别是急性心肌梗死早期发生室性心律不齐的基础。这里强调的重点是缺血和非缺血区域之间的电流，浦肯野纤维自主性的产生，特别是动脉钾低并有 α-肾上腺素能刺激时（α-cAMP），还有 DAD_S，它引起触发的心室自主性（triggered ventricular automaticity）。同时注意缺血区域异常动作电位的形成，这容易引起脉冲的异常传导，从而引起再进入现象（见图 20-2）。缓慢-快速动作电位的快速钠成分被缺血性去极化作用所抑制，它可关闭钠通道，并使钙通道变得更为突显，使动作电位具有双峰外观。真正的缓慢反应也见于受cAMP刺激而完全去极化的纤维。这种动作电位也易引起传导异常。Em：静息膜电位。

异位心搏的真正起始，可发生于非缺血区域。梗死区的浦肯野纤维可以是心律不齐的另一个来源。起源于存活的浦肯野纤维的搏动，具有减低的收缩期电位，减低的动作电位幅度和减低的上扬速度（Friedman et al.，1973），和慢反应相似。动作电位持续时间可极为延长。人们提出的解释是，再极化电流 Ito 的密度降低（Qin et al.，1996）。所以，最容易发生 EAD_S。

除去在某些模型中，心外膜和心内膜涉及的程度不同，以及浦肯野纤维较高的存活

性之外，不同程度的侧支循环的持续存在，则更进一步引起代谢及组织学上的不均一性。复杂的和多种的代谢性病变，可诱发动作电位型式的各种变化（图 20-7)。受体密度的变化（例如，β-肾上腺素能受体数目的增加)，低血钾和其他代谢性紊乱，都可以起作用。在代谢改变和缺血性心律不齐之间，大概不存在唯一的因果关系。而是各种因素，即在某些特定的实验模型中，每一种引起心律不齐的因素，在急性心肌梗死病人的非常复杂的情况下起作用。这个多机制的观点，可以解释在治疗室性心律不齐时，常常遇到的困难。

再灌流心律不齐

这种室性心律不齐，在实验性再灌流开始后是预计要发生的，并且是很快发生的，它对再灌流作用具有特异性，并且是再灌流损伤的一种表现（Qpie，1989)。通过溶栓治疗进行再灌流的病人，再灌流性心律不齐不常发生。这是由复杂的原因造成的，大概包括很低的再灌流速率。发生各种心律不齐的两个主要学说是，过度的细胞内钙的循环和自由基的形成。

钙瞬变和再灌流心律不齐 新的技术显示，再灌流时有过量的胞质溶胶钙水平(Kusuoka et al.，1990)，这个事实支持以下的观点，即伴有循环的、过度的钙水平是这种心律不齐的原因（图 20-8)。

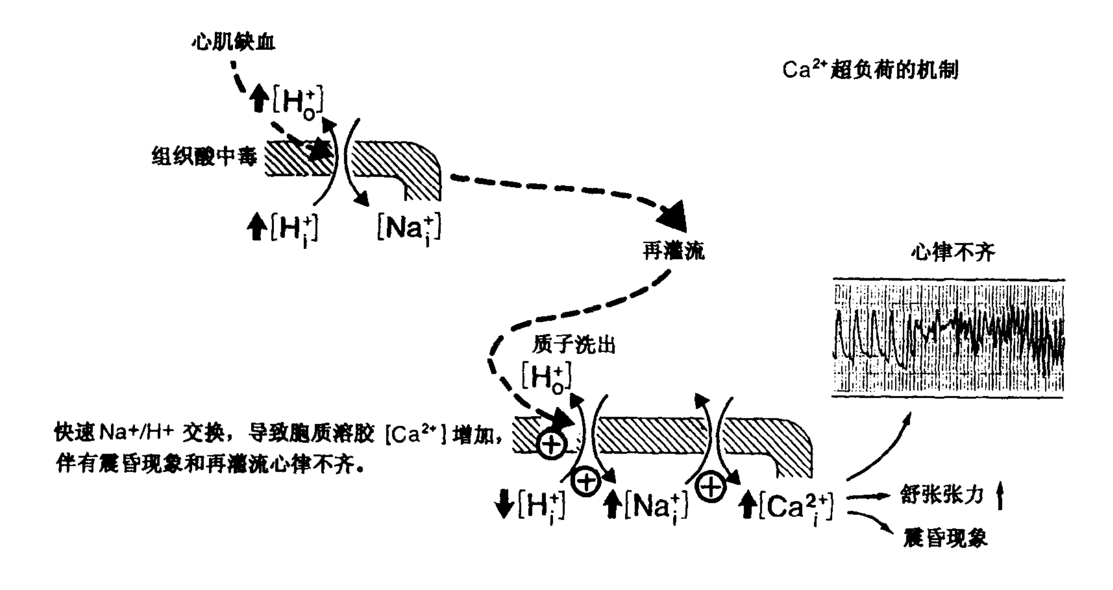


图 20-8 再灌流心律不齐。快速 Na^+/H^+ 交换导致胞质溶胶 Ca^{2+} 增加，伴有再灌流心律不齐。（$[H_o^+]$ 右下方的 o 表示外向（outward)，$[H_i^+]$ 右下角的 i 表示内向（inward）——译者注)。

自由基和再灌流心律不齐 Hearse（1991）认为，自由基的形成和再灌流性室性纤维性颤动之间有密切的关系。人们提出的一种机制是，高浓度的自由基可损伤肌质网（Xu et al.，1997），引起钙的超负荷，并促进钙依赖性心律不齐（图 20-4)。

抗心律不齐性药物

目前，抗心律不齐性药物，可区分为4组（表20-1），它们应当对引起心律不齐的两个主要因素发挥作用：即对自主性和再进入环路发挥作用。异位心搏的发生取决于快通道的打开，甚至它们并不像正常时打开的那么快。所以，可以预想，钠通道抑制因子（第Ⅰ组，图20-9）是具有抗心律不齐潜力的药物。这类药物的一个重要特点是，它们优先作用于部分灭活的钠通道，从而它们对起源于相对不应期或易受损害期的，起源于和部分去极化（缺血）组织的异位心搏，有抑制作用。所以，第Ⅰ组抗心律不齐药物优先抑制异常去极化作用。做为一组药物，它们引起“依靠使用的阻滞”（use-dependent block）现象，所以，在高心律时，它们的作用大（Fei et al.，1997）。但是，不能认为，第Ⅰ组药物的作用是简单的，并且是已经都弄明白了。例如，Lidocaine的作用，一部分是通过使再进入环路终止，这个性状和来自依靠使用的阻滞的快速率的恢复有关系（Fei et al.，1997），另一部分作用是通过阻滞ATP依赖性钾通道 K_{ARP}，从而可以缓解缺血性钾丢失和局部不均一性（Olschewski et al.，1996）。lidocaine也抑制 DAD_S，这大概是由于，伴有通道阻滞的内部钠的减少时，内部钙减少引起的（Eisner et al.，1983）。

表20-1　抗心律不齐药物的分类

组	药　物
1. 钠通道阻滞剂	奎尼定和奎尼定样药物（主要效应：抑制快速 Na^+ 通道；动作电位持续时间被延长） lidocaine和lidocaine样药物（主要效应：快速通道抑制，同时动作电位持续时间缩短） 钠通道阻滞药物，伴有对传导系统有力的抑制作用：encainide，flecainide及其他药物
2. β-阻滞药物（cAMP抑制因子）	propranolol和所有其他β-阻滞药物
3. 钾通道抑制因子（再极化 K^+ 电流）；使动作电位持续时间变宽，是这类药物的主要作用	Amiodarone及其他
4. 钙通道拮抗剂对AV结具有活性	异搏定（verapamil）和diltiazem；腺苷和其他钾通道打开剂（间接抑制钙通道）

第Ⅱ组抗心律不齐药物是β-肾上腺素能阻滞剂。β-肾上腺素能刺激，通过几种机制，促进自主性。第一，浦肯野纤维第4相位去极化作用被刺激。第二，引起了 DAD_S。第三，在完成去极化的细胞，可发生慢的反应。

延长不应期持续时间的药物（第Ⅲ组），除减低异位心搏外，可使通过再进入环路一个臂的传导停止或变慢。这组药物一般可抑制迟发性整流再极化电流（delayed rectifier repolarizing current）（I_{Kr}）的快速成分。它们不但可以延长动作电位的持续时间，而且它们都具有发生torsades de pointes副作用的可能性（Roden，1996）。

第Ⅳ组药物抑制房室结钙通道，或抑制其一部分，使室上性再进入性心律不齐停止

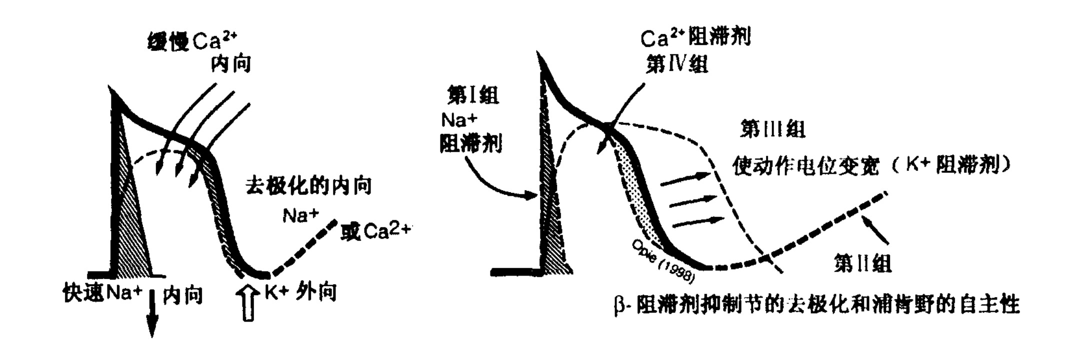


图 20-9 经典的 4 种类型的抗心律不齐药物。第Ⅰ组药物减低动作电位快速去极化的 0 相位（快速钠通道）。第Ⅱ组药物，β-阻滞剂，具有复杂作用，包括抑制自发性去极化作用（第 4 相位）和间接关闭钙通道，当后者未被 cAMP 磷酸化时，多不是呈打开状态。第Ⅲ组药物阻滞外向钾通道，延长动作电位持续时间，从而呈不应期状态。第Ⅳ组药物，异搏定和diltiazem以及间接钙拮抗剂腺苷，都抑制内向钙通道，后者在结组织，特别是 AV 结最为突显。大多数抗心律不齐药物都具有不只一种作用。

(图 20-1)。

不应期

为了起爆一次搏动，需要去极化作用，从而在伴有动作电位的第 0，1 和 2 相位的再极化期间，进一步去极化是不可能的，这时心肌细胞是有耐受性的，或称作处于不应期（refractory period)。当发生再极化时，去极化作用的能力也见恢复，从而动作电位的第 3 相位反映相对不应期（relative refractory period)，在此期中，对去极化作用的敏感性也在恢复。当缺血发生的高度局灶性和变动性代谢异常，伴有变动的动作电位图式时（图 20-不应期也相应地是高度变动的，从而，这是就可形成不应（期）性扩散 (dispersion of refractoriness) 状态，引起电生理学的不均一性（electrophysiologic heterogeneity)（希腊字：*hetero*，不同)。当这样的不均一性非常突出时，则异位性去极化作用极易发展成为再进入环路（图 20-2)，有发生室性心动过速的危险。

第Ⅲ组抗心律不齐药物的作用机制是延长动作电位的持续时间，从而增加心肌的不应期。所以，使异位性灶很难产生。此外，第Ⅲ组药物，例如乙胺碘呋酮（amiodarone)，似可使不应期在全部心肌中更为均一，从而减少引起不应（期）性扩散的任何倾向。

抗心律不齐药物的促心律不齐效应

梗死后的病人，有猝死的危险，人们认为其机制至少一部分是由于发生了室性心动过速或纤维性颤动。一个简单的假设认为，梗死后室性心律不齐易引起致命的心律不齐。所以，检查抗室性心律不齐药物对梗死后心律不齐的影响，这是合乎逻辑的。首次用于这类研究的药物是 mexiletine。在这类实验中，各种室性心律不齐，利用 mexiletine 进行治疗，此药在梗死后期具有抑制效应。然而，mexiletine 实验组的总死亡率都显得

偏高，虽然这在统计学上意义并不明显，但是这是一个警号。确切证实至少两种抗心律不齐药物，flecainide 和 encainide，具有潜在的有害作用，是来自 CAST 研究（1989）。在这种研究中，只要求病人具有较低的室性收缩性早搏，每小时超过六次。flecainide 和 encainide 都可以使死亡或非致命性心搏停止的危险增加 3.6 倍。在用药治疗组，总死亡率增加 2.6 倍。这些药物属于第 I 组中的亚组，IC 组，对于传导系统具有强力的抑制作用，在传导系统和非传性心室肌引起不同的电生理变化，所以，这类药物确实可以引起电的不均一性和再进入性心律不齐（图 20-7）。

除此以外，Ⅲ组 IA 组（后者为奎尼定样药物）可延长动作电位的持续时间，易引起 EAD_S、触发的心室活性和名曰 torsades de points 的室性心律不齐。在 SWORD 研究中，一个纯属于第Ⅲ组的药物 d-sotalol，在心肌梗死的存活者中，引起了死亡率的增加，这大概是由于诱发了 torsades de points（Waldo et al.，1996）。

对这些有害的或阴性研究，虽然有许多可能的解释，但有一点是已经清楚的：预防性梗死后抗心律不齐治疗，并没有证明是合理的。例外的情况是，β-阻滞作用的有利效应是已经证明的，它可以降低梗死后的死亡率。

心力衰竭中的心律不齐

充血性心力衰竭是极为严重的，并且仍然常常是致命的，而致命性心律不齐被认为是引起死亡的常见原因。在心力衰竭时，有许多机制可促进心律不齐（图 20-10）。例如，利尿剂可引起低钾血症，这是一种副作用，从而易引起后电位（afterpotentials）。

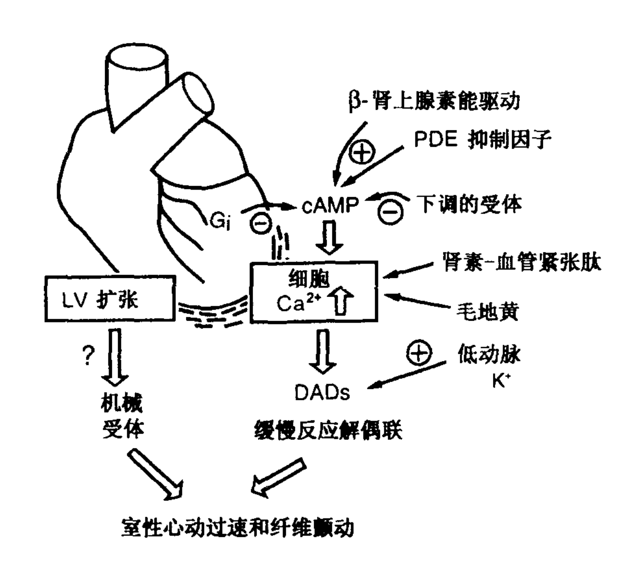


图 20-10　心力衰竭的心律不齐。人们提出的左室（LV）急性衰竭和心律不齐的促心律不齐机制（proarrhythmic mechamisms），大部分认为是通过细胞钙增加而发生作用的。肌质网功能损伤和延长的钙瞬变有关系。在左室衰竭，cAMP 的形成受损，联合给与磷酸二酯酶（phosphodiesterase）（PDE）和 β-刺激，可改善心肌功能，但有发生室性纤维颤动的危险。G_i：抑制性 G 蛋白。

循环中儿茶酚胺和血管紧张肽的增加，易引起细胞钙增加。扩张的左室可激活牵张受体(stretch receptors)，从而又可直接或间接地增加细胞钙（见图 13-5）。衰竭的心肌细胞，可具有异常的电生理学特点，例如超级化作用激活的电流 I_f，或由于事先的心肌肥大而引起的动作电位的延长。越来越清楚的是，具有正性收缩能效应，并通过钙的增加而起作用的药物，有引起心律不齐的潜在能力。

正性收缩能性药物的前心律不齐的危险性　毛地黄类药物，除通过抑制钠-钾泵而具有正性收缩能效应外，在中毒剂量时，有引起心律不齐的潜在能力，由于胞质溶胶钙的超负荷和钙的过度再循环引起的 DAD_S，被认为是毛地黄中毒时，发生心室自主性的原因。

β-兴奋剂和磷酸二酯酶抑制因子，通过增加细胞 cAMP，从而胞质溶胶钙水平的增加，引起正性收缩能效应（图 20-11）。由于过度的胞质溶胶钙具有引起心律不齐的潜在能力（图 20-4），所以，这样的正性收缩能效应无疑具有引发心律不齐的危险。当具有低血钾时，这种危险可见增加，而低血钾又是用过度利尿剂治疗严重心力衰竭病人中，常易见到的。

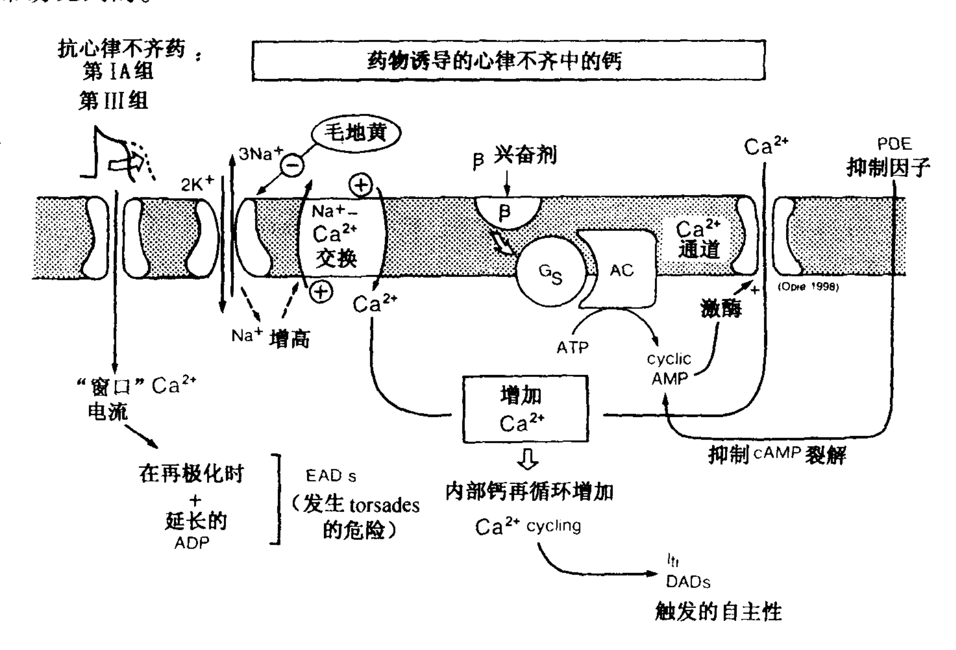


图 20-11　药物诱导的钙离子异常。左侧是人们提出的机制：使动作电位持续时间（action potential duration）(APD) 延长的药物，可使窗口钙流（window calcium current）流动，伴有形成 EADs 和发生torsadesdepoints的危险。右侧是增加胞质溶胶Ca^{2+}的药物效应，伴有过度钙的内部再循环，进入和排出肌质网，以及形成 DAD_S 的危险。PDE：磷酸二酯酶（phosphodiesterase）。

总　结

1．室性心律不齐的机制主要的三种机制是：①自主性的产生；②再进入环路；和③再极化作用的异常，例如早期和晚期后去极化作用（afterdepilarizations）。浦肯野纤维

发生自主性，通过低钾血症或儿茶酚胺的刺激，最易引起。心室再进入环路可具有电不均一性，例如局部的去极化作用。细胞外钾和细胞内钙的局灶性变化也很重要。例如，缺血组织中细胞内钙水平的差异易引起电交换（electrical alternans）现象，这是产生室性纤维颤动的一个危险因素。

2. 后去极化作用（aferfrpolarizations）迟发的后去极化作用（DAD_S）特别易发生于胞质溶胶钙超负荷时，例如早期再灌流，或毛地黄中毒，或某些收缩能性药物过度的治疗。早期后去极化作用（EAD_S）伴有延长的 QT 间期和出现于使用某些抗心律不齐药物时，它们易引起名曰 torsades de pointes 的致命性心律不齐。
3. 长 QT 综合征已经找到了和再极化钾电流以及钠电流内流异常的有关基因。
4. 急性心肌梗死的室性心律不齐可以诱发微小或较大的再进入环路（micro and macro re-entry circuits）的最初的异位性心搏，被认为是发生于非缺血区。从非缺血区流向缺血区的电流是损伤性电流。再灌流性心律不齐基本上有两个起源：胞质溶胶钙超负荷，伴有 DAD_S，以及自由基的形成。
5. 抗心律不齐性药物可促进心律不齐（促心律不齐效应，proarrhythmic effect），所以在使用时应当小心，并且只为特定作用使用。

复习题（大学生用）

1. 低钾血症易引起心律不齐，然而区域性钾丢失伴有局部高钾血症时，却是心律不齐原性的（arrhythmogenic）。试解释这个明显的矛盾。
2. 试描述在缺血和再灌流心律不齐中，内部钙的异常，为什么会具有心律不齐原性作用。
3. 早期和迟发性后去极化作用之间有区别？

复习题（进修生用）

1. 什么是再进入环路？什么时候它们可能是心律不齐原性的？
2. 什么是 HERG？描述长 QT 间期综合征的异常。
3. 损伤性电流的细胞学和电生理学的起源是什么？
4. 为什么充血性心力衰竭的病人易发生室性心律不齐？
5. 药物怎么能引起心律不齐的？

参考文献

1. Arita M, Kiyosue T, Aomine M, Imanishi S. Nature of "residual fast channel"-dependent action potentials and slow conduction in guinea pig ventricular muscle and its modification by isoproterenol. *Am J Cardiol* 1983;51:1433–1440.
2. Attali B. A new wave for heart rhythms. *Nature* 1996;384:24–25.
3. Blake K, Clusin WT, Franz MR, Smith NA. Mechanism of depolarization in the ischemic dog heart: discrepancy between T-Q potentials and potassium accumulation. *J Physiol* 1988;397:307–330.
4. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406–412.
5. Cerbai E, Pino R, Porciatti F, et al. Characterization of the hyperpolarization-activated current, I_f, in ventricular myocytes from human failing heart. *Circulation* 1997;95:568–571.
6. Clarkson CW, Ten Eick RE. On the mechanism of lysophosphatidylcholine-induced depolarization of cat ventricular myocardium. *Circ Res* 1983;52:543–556.

7. Corr PB, Gross RW, Sobel BE. Arrhythmogenic amphiphilic lipids and the myocardial cell membrane [Editorial]. *J Mol Cell Cardiol* 1982;14:619–626.
8. De Mello WC. Intercellular communication in cardiac muscle. *Circ Res* 1982;51:1–9.
9. Dyckner T, Helmers C, Lundman T, et al. Initial serum potassium level in relation to early complications and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1975;197:207–210.
10. Eisner DA, Lederer WJ, Sheu S. The role of intracellular sodium activity in the antiarrhythmic action of local anaesthetics in sheep Purkinje fibres. *J Physiol Lond* 1983;340:239–257.
11. Fei H, Yazmajian D, Hanna MS, Frame LH. Termination of reentry by lidocaine in the tricuspid ring in vitro. Role of cycle-length oscillation, fast use-dependent kinetics, and fixed block. *Circ Res* 1997;80:242–252.
12. Friedman I, Moravec J, Reichart E, Hatt PY. Subacute myocardial hypoxia in the rat. An electron microscopic study of the left ventricular myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1973;5:125–132.
13. Harris AS, Bisteni A, Russell RA, Brigham JC, Firestone JE. Excitatory factors in ventricular tachycardia resulting from myocardial ischemia: potassium a major excitant. *Science* 1954;119:200–203.
14. Hearse DJ. Reperfusion-induced injury: a possible role for oxidant stress and its manipulation. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991;5:225–236.
15. Huang J-C, Xian H, Bacaner M. Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:6452–6456.
16. Kiehn J, Lacerda AE, Wible B, Brown AM. Molecular physiology and pharmacology of HERG. Single-channel currents and block by dofetilide. *Circulation* 1996;94:2572–2579.
17. Kusuoka H, Koretsune Y, Chacko VP, et al. Excitation-contraction coupling in postischemic myocardium. Does failure of activator Ca transients underlie stunning? *Circ Res* 1990;66:1268–1276.
18. Lee H-C, Mohabir R, Smith N, et al. Effect of ischemia on calcium-dependent fluorescence transients in rabbit hearts containing indo 1. Correlation with monophasic action potentials and contraction. *Circulation* 1988;78:1047–1059.
19. Lubbe WH, Podzuweit T, Opie LH. Potential arrhythmogenic role of cyclic adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload: implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phospodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1622–1633.
20. Major RH. In: *Classic Descriptions of Disease.* Springfield, IL: Charles C Thomas, 1945.
21. Olschewski A, Brau ME, Olschewski H, Hempelmann G. ATP-dependent potassium channel in rat cardiomyocytes is blocked by lidocaine. Possible impact on the antiarrhythmic action of lidocaine. *Circulation* 1996;93:656–659.
22. Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation* 1989;80:1049–1062.
23. Opie LH. Cellular mechanism for ischemic ventricular arrhythmias. *Ann Rev Med* 1990;41:231–238.
24. Opie LH, Nathan D, Lubbe WF. Biochemical aspects of arrhythmogenesis and ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1979;43:131–148.
25. Peters NS, Coromilas J, Severs NM, Wit AL. Disturbed connexin-43 gap junction distribution correlates with the location of reentrant circuits in the epicardial border zone of healing canine infarcts that cause ventricular tachycardia. *Circulation* 1997;95:988–996.
26. Qin D, Zhang Z-H, Caref EB, et al. Cellular and ionic basis of arrhythmias in postinfarction remodeled ventricular myocardium. *Circ Res* 1996;79:461–473.
27. Roden DM. Ibutilide and the treatment of atrial arrhythmias. A new drug—almost unheralded—is now available to US physicians. *Circulation* 1996;94:1499–1502.
28. Roy M-L, Dumaine R, Brown AM. HERG, a primary human ventricular target of nonsedating antihistamine terfenadine. *Circulation* 1996;94:817–823.
29. Russell DC. Early ventricular arrhythmias: relationship of electrophysiology to blood flow and metabolism. In: Parratt JR (ed). *Early Arrhythmias Resulting from Myocardial Ischemia.* London: Macmillan, 1982;37–56.
30. Taniguchi J, Noma A, Irisawa H. Modification of the cardiac action potential by intracellular injection of adenosine triphosphate and related substances in guinea pigs single ventricular cells. *Circ Res* 1983;53:131–139.
31. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, for the SWORD Investigators. Effect of *d*-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996;348:7–12.
32. Xu KY, Zweier JL, Becker LC. Hydroxyl radical inhibits sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase function by direct attack on the ATP binding site. *Circ Res* 1997;80:76–81.

[General Information]
书名=心脏生理学：从细胞到循环
页数=495
SS号=11167476